

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

盐酸二氢埃托啡用于肝癌肝动脉化疗栓塞术中镇痛疗效评价

高 银, 周 波, 王建华, 刘 嵘, 钱 晟

【摘要】目的 探讨肝癌肝动脉化疗栓塞(TACE)术中应用二氢埃托啡(DHE)的镇痛效果及术后疼痛的影响。**方法** 选择行介入治疗的肝癌患者 120 例,随机分为 DHE 组和对照组,DHE 组在 TACE 开始时即给予舌下含服 DHE 20 μg ,必要时可加量至 40 μg ,对照组无特殊处理。视觉模拟评分法(visual analogue scale,VAS)术前 T0 及术后 0 ~ 12 h(T12)、12 ~ 24 h(T24)、24 ~ 48 h(T48)评分、记录患者主观舒适度(Bruggrmann comfort scale,BCS)评分及术后 24 h 内主动要求镇痛的人数及所用镇痛药的吗啡当量。**结果** DHE 组患者在 TACE 术后疼痛程度及控制较对照组好,术后 T12、T24 治疗组 VAS 及 BCS 评分优于对照组。术中及术后无明显药物不良反应。**结论** DHE 用于肝癌患者 TACE 术中镇痛安全、有效。

【关键词】 肝癌;二氢埃托啡;镇痛;肝动脉化疗栓塞术

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2013)-11-0904-04

The analgesic effect of dihydroetorphine in percutaneous hepatic artery chemoembolization therapy for liver cancer GAO Ying, ZHOU Bo, WANG Jian-hua, LIU Rong, QIAN Sheng. Department of Radiology, Affiliated Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 300032, China

Corresponding author: ZHOU Bo, E-mail: bonhenrzhou@hotmail.com

【Abstract】 Objective To evaluate the analgesic effect of dihydroetorphine (DHE) on postoperative pain in transarterial chemoembolization (TACE) therapy for patients with liver cancers. **Methods** A total of 120 patients with hepatic cancer who was planned to receive interventional therapy were enrolled in this study. The patients were randomly divided into DHE group ($n = 60$) and control group ($n = 60$). Patients of the DHE group sublingually took 20 μg (or 40 μg if necessary) of DHE when TACE began, while no special medication was employed for patients of control group. Visual analogue scale (VAS) was used to quantitatively evaluate the scores of the base line (T0) and at 0 - 12 hours (T12), 12 - 24 hours (T24) and 24 - 48 hours (T48) after the treatment. And Bruggmann comfort scale (BCS) was used to evaluate the scores of subjective comfort level. The percentage of patients who asked for analgesic drug within 24 hours after TACE was calculated. **Results** After TACE the pain severity and pain-control extent of the DHE group were much better than those of the control group. The VSA scores and BCS scores of both T12 and T24 of the DHE group were significantly superior to those of the control group. No obvious drug-related untoward reactions or side-effects occurred during and after the operation. **Conclusion** For controlling pain in TACE for liver cancer, the use of DHE is safe and effective. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 904-907)

【Key words】 liver cancer; dihydroetorphine; analgesia; transcatheter arterial chemoembolization

肝动脉化疗栓塞(TACE)主要通过栓塞肿瘤供血动脉达到使肿瘤缺血坏死,是不能手术切除的中

晚期肝癌的首选治疗。由于肿瘤主要供血动脉的突然中断和随后迅速的肿瘤组织坏死,TACE 术中患者即会出现不同程度的疼痛,并且约 93%患者在术后 12 h 内需阿片类药物进行镇痛处理^[1]。疼痛可以引起一系列复杂的反射性生理反应,影响介入手术操作、治疗效果和术后恢复。

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2013.11.007

作者单位:200032 上海 复旦大学附属中山医院介入治疗科

(高 银系进修生)

通信作者:周 波 E-mail: bonhenrzhou@hotmail.com

盐酸二氢埃托啡(dihydroetorphine, DHE)是半人工合成的阿片类受体的激动剂^[2],舌下含服吸收迅速,有强效的镇痛效果,药物剂量小,作用时间较短,较其他阿片类镇痛药不良反应少,无欣快感反应,其成瘾潜在性小,可用于各种剧烈疼痛,如晚期肿瘤、外伤、手术后、急腹痛等,包括对吗啡或哌替啶无效者^[3]。术前或术中及时有效的疼痛控制有助于术后疼痛的处理及减少阿片类药物的使用量^[4-5]。本研究旨在探讨 TACE 术中应用 DHE 的镇痛效果,为减轻肝癌患者 TACE 术中及术后疼痛及选择合理的镇痛提供一种有效的方法。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本方案经过本院伦理委员会批准,选择 2011 年 12 月—2012 年 10 月在我院行介入治疗的肝癌患者 120 例,其中男 76 例,女 44 例,年龄 37 ~ 85 岁,平均 55 岁,体重 52.5 ~ 71.6 kg,平均(63.8 ± 5.7) kg,肝功能 Child-Pugh 分级 A ~ B 级,应用随机数字表将患者分为 DHE 组(TACE 开始时给予 DHE 舌下含服 20 μg, $n = 60$)和对照组(TACE 术前无特殊处理, $n = 60$)。

入选标准:(1)年龄在 85 岁以下,男、女不限。(2)肝癌诊断标准:①具有肝硬化以及 HBV 和(或)HCV 感染[HBV 和(或)HCV 抗原阳性]的证据。②典型的 HCC 影像学特征:同期多排 CT 扫描和(或)动态对比增强 MRI 检查显示肝脏占位在动脉期快速不均质血管强化(arterial hypervascularity),而静脉期或延迟期快速洗脱(venous or delayed phase washout)。③血清 AFP ≥ 400 μg/L 持续 1 个月或 ≥ 200 μg/L 持续 2 个月,并能排除其他原因引起的 AFP 升高,包括妊娠、生殖系胚胎源性肿瘤、活动性肝病及继发性肝癌等。符合介入治疗指征或不接受外科手术的患者^[6-7]。(3)病灶 3 ~ 8 cm,多发病灶数目 3 个以内,以消除肿瘤过大、过多所致疼痛对结果的影响。(4)患者术前没有或仅有轻度肝区疼痛,且不影响生活质量,无需药物治疗。(5)充分告知患者可能发生的不良反应,并签署知情同意书。排除标准:(1)对吗啡类镇痛药有严重过敏史者;(2)有药物滥用史或长期使用镇痛药者;(3)肿瘤直径 > 8 cm 或肿瘤数目 > 3 个者;(4)有明显呼吸抑制、呼吸道阻塞、缺氧或支气管哮喘病史者。(5)有明显心、肝、肾、脑功能障碍者。

1.2 方法

1.2.1 TACE 及用药方案 介入术前常规准备,监测心电图(ECG)、血氧饱和度(SpO₂)、心率(HR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和呼吸率(R)。采用 2%利多卡因 5 ml 局部麻醉后穿刺股动脉,插管,微导管超选择至肝癌供血动脉,用碘油和表柔比星 30 mg 制成的乳剂进行局部灌注化疗栓塞,明胶海绵加强栓塞。碘油用量根据患者和肿瘤情况而定。DHE 组患者在 TACE 开始时即给予舌下含服 DHE 20 μg,必要时可加量至 40 μg,对照组未予特殊处理。记录患者的用药量、碘油用量、呼吸率、心率及血压变化。

TACE 术后,患者出现急性疼痛给予吗啡 10 mg 肌肉注射或其他镇痛药,疼痛未有效缓解可适当加量,至疼痛缓解。观察术后疼痛程度,视觉模拟评分法(VAS)作术前(T0)及术后 0 ~ 12 h(T12)、12 ~ 24 h(T24)、24 ~ 48 h(T48)的 VAS 评分,记录患者主观舒适度评分(BCS)及术后 24 h 内主动要求镇痛的人数和总用药量,镇痛药用量换算成吗啡当量进行统计学比较。

1.2.2 疼痛程度及评价指标 采用国际推荐使用的对患者的疼痛程度(VAS)进行评估^[8-9]。如:0 为无痛,10 为剧烈疼痛,1 ~ 3 为轻度疼痛,4 ~ 6 为中度疼痛,7 ~ 10 为重度疼痛。患者 BCS^[10]:0 分为持续疼痛;1 分为安静时无痛,深呼吸或咳嗽时疼痛严重;2 分为平卧安静时无痛,深呼吸或咳嗽时轻微疼痛;3 分为深呼吸时亦无痛;4 分为咳嗽时亦无痛。

1.3 统计学处理

数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,应用 SPSS 16.0 软件进行数据处理,计量资料以 t 检验或 t' 检验行两组间比较;计数资料以 χ^2 检验行组间比较。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

所有研究对象术中神志清醒,均顺利完成 TACE 术。DHE 组 1 例术中发生轻度迷走神经反射,心率减慢、血压下降,给予阿托品及时处理后恢复,其余患者术中各项生命指标均正常而平稳,术中 DHE 组无明显呼吸抑制、头晕、出汗、乏力等不良反应。由于 TACE 术后常见恶心呕吐等反应,难以确定为 DHE 相关反应,故恶心呕吐等不良反应未予比较,未见其他明显 DHE 相关不良反应。

TACE 术前两组患者的基础状态(T0)及术中碘油用量差异无统计学意义($P = 0.687$)。TACE 术后 DHE 组患者有良好的镇痛效果,其术后 ~ 12 h、

~ 24 h VAS 及 BCS 评分均低于对照组 ($P < 0.05$), 术中应用 DHE 的患者 ~ 48 h 疼痛程度 (VAS 及 BCS 评分) 要轻于对照组, 但仅 BCS 评分在两组的差异

有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。两组在术后 24 h 内使用镇痛药总量及例数差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组患者疼痛程度比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	T0		~ 12 h		~ 24 h		~ 48 h	
	VAS	BCS	VAS	BCS	VAS	BCS	VAS	BCS
DHE 组	1.02 ± 0.61	3.60 ± 0.21	5.85 ± 1.57	2.15 ± 0.69	3.75 ± 1.02	2.96 ± 0.97	1.95 ± 1.01	3.26 ± 0.48
对照组	0.97 ± 0.45	3.62 ± 0.16	7.36 ± 2.15	1.50 ± 0.71	5.67 ± 1.98	2.49 ± 1.02	2.28 ± 1.24	3.05 ± 0.37
<i>t</i> 值	0.511	-0.587	-4.393	5.086	-6.677	2.586	-1.598	2.684
<i>P</i> 值	0.610	0.559	0.000	0.000	0.000	0.011	0.112	0.008

表 2 两组患者术后镇痛情况比较

组别	镇痛药用量 (mg)	镇痛例数 (%)
DHE 组	25.36 ± 9.75	29(48.3)
对照组	35.69 ± 10.15	45(75.0)
<i>t'</i> (χ^2) 值	-4.378	9.025
<i>P</i> 值	0.000	0.003

3 讨论

原发性肝癌是最常见的恶性肿瘤之一, 介入治疗作为一种微创疗法在抑制肿瘤生长, 提高患者生存率等方面取得了明显效果。TACE 通过栓塞肿瘤供血动脉达到使肿瘤缺血坏死, 同时抗肿瘤药物在肿瘤局部缓慢释放起到化疗作用, 目前已成为不能手术切除的中晚期肝癌的首选治疗。TACE 所致疼痛原因复杂, 主要考虑与碘油造成的靶器官缺血、损伤而释放疼痛物质或局部肿胀刺激肝脏包膜有关。另外, 操作技术不当是术中疼痛的重要原因, 术中操作粗暴容易引起血管痉挛, 不仅影响手术的进行, 而且会引起疼痛反应, 术中化疗药物灌注速度过快, 会直接刺激痛觉中枢, 出现痛觉, 碘油用量过大或正常肝实质栓塞也会引起即时疼痛。术中精细操作, 灌注化疗栓塞时匀速缓慢进行能部分减少疼痛的发生, 但是很大一部分患者仍有持续剧烈的疼痛, 需要使用药物来缓解疼痛^[11]。围手术期疼痛的特点是以暴发痛为主, 但持续时间并不长, 在术后 12 h 内最为强烈, 24 h 后疼痛大多能明显缓解^[1], 因此临床迫切需要一种起效快, 短期效果强的镇痛药物来治疗。另外由于个体差异、痛觉中枢敏感、癌性疼痛及其他因素相互影响, TACE 术后的镇痛是临床上比较棘手的常见问题之一。术中疼痛刺激可以引起痛觉中枢的敏感化, 加之术后炎性介质的释放与感觉神经末梢对疼痛的级联效应^[12-13], 使 TACE 术后的疼痛反应剧烈, 由于其性质和程度的复杂性, 常规的镇痛方法难以奏效, 而且增加阿片类药物的用量。术中及时有效的止痛处理, 可以防止痛觉中枢敏感化, 增强术后镇痛的效果, 减少镇痛药

的用量, 从而减少不良反应^[14]。

DHE 于 20 世纪 60 年代研制成功, 作为阿片受体激动剂, 其镇痛活性是吗啡的 1 000 ~ 12 000 倍^[15], 口服吸收效果差, 舌下含服吸收迅速, 单次用量 20 ~ 60 μ g, 显效时间平均为 20 min (5 ~ 60 min), 持续时间较短, 作用维持时间为 3.4 ~ 4.3 h^[3, 16]。DHE 是迄今为止作用最强的镇痛剂^[17], 较其他阿片类镇痛药不良反应少, 其一般不良反应主要有头晕、乏力、恶心、便秘和呼吸抑制; 长期给药也可成瘾, 但依赖现象明显较其他阿片类镇痛药轻, 其安全系数大; 且本品与吗啡、哌替啶之间也无交叉耐受现象, 可用于晚期癌肿、外伤手术、痛经及人工流产或分娩镇痛^[3, 18]。

本研究显示肝癌 TACE 术中应用 DHE 对于缓解术中疼痛、预防术后疼痛、减少术后镇痛药的使用有较好的效果, 术中 DHE 应用能明显降低术后 48 h 内 VAS 及 BCS 评分, 患者疼痛程度、术后状态都明显优于对照组。综上所述, TACE 术中舌下含化 DHE, 方法简单易行, 安全性好, 减少术中疼痛影响操作的同时又有利于术后状态和疼痛控制, 可以作为肝癌患者 TACE 治疗中采取的一种镇痛方法。

[参考文献]

- [1] Zhou B, Wang J, Yan Z, et al. Liver cancer: effects, safety, and cost-effectiveness of controlled-release oxycodone for pain control after TACE[J]. Radiology, 2012, 262: 1014 - 1021.
- [2] Lewis JW, Husbands SM. The orvinols and related opioids-high affinity ligands with diverse efficacy profiles [J]. Curr Pharm Des, 2004, 10: 717 - 732.
- [3] Wang YH, Sun JF, Tao YM, et al. Paradoxical relationship between RAVE (relative activity versus endocytosis) values of several opioid receptor agonists and their liability to cause dependence[J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31: 393 - 398.
- [4] Bornemann - Cimenti H, Lederer AJ, Wejbor M, et al. Preoperative pregabalin administration significantly reduces postoperative opioid consumption and mechanical hyperalgesia

- after transperitoneal nephrectomy[J]. Br J Anaesth, 2012, 108: 845 - 849.
- [5] Reuben SS, Steinberg RB, Maciolek H, et al. Preoperative administration of controlled - release oxycodone for the management of pain after ambulatory laparoscopic tubal ligation surgery[J]. J Clin Anesth, 2002, 14: 223 - 227.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范 (2011 年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16: 929 - 946.
- [7] 中华医学会放射学分会介入学组协作组. 原发性肝细胞癌经导管肝动脉化疗栓塞治疗技术操作规范专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45: 908 - 912.
- [8] Lee SH, Hahn ST, Park SH. Intraarterial lidocaine administration for relief of pain resulting from transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: its effectiveness and optimal timing of administration[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2001, 24: 368 - 371.
- [9] 余守章. 患者自控镇痛在妇产科疾病介入治疗中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 510 - 512.
- [10] 王 森, 余守章, 陈春林, 等. 子宫肌瘤围介入治疗期硬膜外自控镇痛效应的临床应用 [J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 483 - 486.
- [11] 吴安乐, 颜志平, 周康荣, 等. 经动脉内灌注利多卡因-碘油乳剂在恶性肿瘤栓塞化疗术中止痛疗效的评价[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13: 250 - 252.
- [12] Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone)[J]. Pain Pract, 2008, 8: 287 - 313.
- [13] De Pietri L, Siniscalchi A, Reggiani A, et al. The use of intrathecal morphine for postoperative pain relief after liver resection: a comparison with epidural analgesia [J]. Anesth Analg, 2006, 102: 1157 - 1163.
- [14] Brown DB, Nikolic B, Covey AM, et al. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy[J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23: 287 - 294.
- [15] Bentley KW, Hardy DG. Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine - thebaine group. 3. Alcohols of the 6, 14 - endo - ethenotetrahydrooripavine series and derived analogs of N-allylnormorphine and-norcodeine [J]. J Am Chem Soc, 1967, 89: 3281 - 3292.
- [16] Ming XY, Wang W, Han JS, et al. Tramadol and dihydro - etorphine produce synergistic analgesic effect and postpones acute opiate tolerance in rats[J]. Sheng Li Xue Bao, 2005, 57: 696 - 704.
- [17] Ohmori S, Morimoto Y. Dihydroetorphine: a potent analgesic: pharmacology, toxicology, pharmacokinetics, and clinical effects [J]. CNS Drug Rev, 2002, 8: 391 - 404.
- [18] 王 玲. 盐酸二氢埃托啡片与利多卡因针剂在人工流产术中止痛效果比较[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3: 129 - 130.

(收稿日期:2013-06-09)

(本文编辑:俞瑞纲)

·消 息·

《中国医学影像技术》杂志 2014 年征订启事

《中国医学影像技术》杂志于 1985 年创刊,是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊,主编为李坤成教授、姜玉新教授。刊号:ISSN 1003-3289,CN 11-1881/R。是百种中国杰出学术期刊、中国精品科技期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库核心期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、英国《科学文摘》收录源期刊、俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊、波兰《哥白尼索引》收录源期刊、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JSTChina)收录期刊。

《中国医学影像技术》杂志刊登放射、超声、核医学、介入治疗、影像技术学、医学物理与工程学等方面的基础研究及临床实验研究最新成果,信息量大、发刊周期短,注重医、理、工的结合,是影像医学发展和学术交流的良好平台,本刊论文是医学影像专业人员晋升中、高级职称和完成硕士、博士学业的重要依据,也是图书馆必备的学术刊物。

《中国医学影像技术》为月刊,160 页,大 16 开本,彩色印刷。单价 20 元,全年定价 240 元。订户可随时向当地邮局订阅,邮发代号 82-509;亦可向编辑部直接订阅,免邮寄费(欢迎通过银行转账,附言栏请注明订阅杂志名称)。

登录新浪、腾讯微博关注“中国医学影像技术”或者搜索微信号“cjmit1985”关注。