

• 临床研究 Clinical research •

氢吗啡酮对肝癌患者肝动脉化疗栓塞术后的镇痛效果

韩海鱼, 刘玉娥

【摘要】 目的 探讨氢吗啡酮对肝癌患者肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)后重度疼痛的镇痛疗效。**方法** 回顾分析 TACE 术后出现重度疼痛的肝癌患者 67 例,根据其接受的镇痛药物分为吗啡组 36 例与氢吗啡酮组 31 例。观察两组在给药后不同时间点视觉模拟评分法(VAS)的下降程度。比较采用独立样本 *t* 检验。**结果** TACE 术后,中国肝癌分期方案(CNLC)Ⅲa-Ⅲb 期相比 I b-Ⅱb 期更容易出现重度疼痛($P=0.004$)。给药 15 min、30 min 及 6 h 后,接受 C-TACE 或 D-TACE 治疗患者氢吗啡酮组的 VAS 评分下降程度均优于吗啡组,同样,CNLC I b-Ⅱb 期或Ⅲa-Ⅲb 期患者的 VAS 评分下降程度氢吗啡酮组均优于吗啡组(均 $P<0.05$)。给药 1 h 后,接受 TACE 治疗患者的 VAS 评分下降程度氢吗啡酮组总体优于吗啡组($P=0.032$);但接受 C-TACE 或 D-TACE 治疗患者的 VAS 评分下降程度两组差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);给药 1 h 后,CNLC 分期 I b-Ⅱb 期患者的 VAS 评分下降程度氢吗啡酮组与吗啡组差异无统计学意义($P=0.114$),CNLC 分期Ⅲa-Ⅲb 期患者的 VAS 评分下降程度氢吗啡酮组优于吗啡组($P=0.007$)。**结论** 氢吗啡酮可以有效减轻 C-TACE 及 D-TACE 术后不同肝癌分期患者的重度疼痛,为 TACE 术后镇痛提供一个良好的选择。

【关键词】 氢吗啡酮镇痛;肝动脉化疗栓塞术;重度疼痛

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2022)-10-0988-04

The analgesic effect of hydromorphone on severe post-TACE pain in patients with hepatocellular carcinoma HAN Haiyu, LIU Yu'e. Department of Vascular Intervention, Jinzhong Municipal Second People's Hospital, Jinzhong, Shanxi Province 030800, China

Corresponding author: HAN Haiyu, E-mail: 172209884@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the analgesic effect of hydromorphone on severe pain in patients with hepatocellular carcinoma(HCC) after receiving transcatheter arterial chemoembolization(TACE). **Methods** A total of 67 patients with HCC, who developed severe pain after receiving TACE, were enrolled in this study. According to the analgesic drugs being used, the patients were divided into morphine group($n=36$) and hydromorphone group($n=31$). The reduction degrees of visual analogue scale(VAS) score determined at different time points after administration of analgesic drugs were recorded. By using independent sample *t*-test, the reduction degrees of VAS score after administration of analgesic drugs were compared between the two groups. **Results** After TACE, the patients with CNLC stage Ⅲa-Ⅲb HCC were more likely to have severe pain than the patients with stage I b-Ⅱb HCC($P=0.004$). At 15 minutes, 30 minutes, and 6 hours after the administration of analgesic drugs, the decrease degrees of VAS score in hydromorphone group were better than those in morphine group. Similarly, the decrease degrees of VAS score in the patients with CNLC stage I b-Ⅱb HCC or Ⅲa-Ⅲb HCC in hydromorphone group were better than those in morphine group(all $P<0.05$). One hour after administration of analgesic drugs, the decrease degree of VAS score of patients receiving TACE in hydromorphone group were better than that in morphine group($P=0.032$), but the differences in the decrease degree of VAS score in patients receiving conventional TACE(C-TACE) and in patients receiving drug-eluting microspheres TACE(D-TACE)between the two groups were not statistically significant(all $P>0.05$). One hour after administration of analgesic drugs, the difference in the decrease degree of VAS score in the patients with CNLC stage I b-Ⅱb HCC between the two groups was statistically significant($P=0.114$), while the decrease degree of VAS score in the patients with CNLC stage Ⅲa-Ⅲb HCC in hydromorphone group was better than that

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.10.011

作者单位:030800 山西 晋中市第二人民医院介入血管科(韩海鱼);山西省人民医院介入科(刘玉娥)

通信作者:韩海鱼 E-mail: 172209884@qq.com

in morphine group($P=0.007$). **Conclusion** Hydromorphone can effectively relieve severe pain in HCC patients with different CNLC stages after receiving C-TACE or D-TACE, providing a good choice for analgesia after TACE. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 988-991)

【Key words】 hydromorphone; analgesia; transcatheter arterial chemoembolization; severe pain

氢吗啡酮是半合成阿片类药物,作为一种强效阿片类镇痛药物,其用于产科、骨科及心胸外科等术后镇痛较吗啡更有优势^[1-2],但关于氢吗啡酮对肝癌患者肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)术后镇痛疗效的临床研究鲜见报道。本研究对比氢吗啡酮与吗啡在 TACE 术后镇痛的整體情况,为其在 TACE 术后镇痛中的临床应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选择 2016 年 1 月至 2022 年 1 月晋中市第二人民医院介入血管科及山西省人民医院介入科肝癌 TACE 术后发生重度疼痛患者 67 例。入组标准:①明确诊断为原发性肝癌;②术前无疼痛症状或视觉模拟评分法(VAS)疼痛评分 ≤ 3 分;③接受传统 TACE(C-TACE)治疗或药物洗脱微球 TACE(D-TACE)治疗;④TACE 术后出现重度疼痛 VAS 疼痛评分 ≥ 7 分;⑤术后使用吗啡或氢吗啡酮镇痛治疗。排除标准:①未行 TACE 治疗的肝癌患者;②TACE 术前 VAS 疼痛评分量表 > 3 分;③各种原因未采用吗啡或氢吗啡酮镇痛;④给予吗啡/氢吗啡酮镇痛后 6 h 内联合其他药物镇痛。

1.2 TACE 及 TACE 术后镇痛

采用 Seldinger 技术,经右侧股动脉穿刺,置入 5 F 血管鞘,经血管鞘送入 5 F RH 导管选择性至腹腔干或肠系膜上动脉,明确肿瘤的供血动脉后,将 5 F RH 导管超选择至肝固有动脉或肠系膜参与肝脏肿瘤供血动脉分支内,先注入奥沙利铂水溶液,再使用微导管超选择插管至肿瘤的供血动脉。(C-TACE 组)透视下经微导管慢慢注入表柔比星+罂粟乙碘油乳液;D-TACE 组选择直径 100~300 μm 加载表柔比星的聚乙烯醇栓塞微粒球,视术中肿瘤栓塞情况必要时用表柔比星+罂粟乙碘油乳液加强栓塞,栓塞至肿瘤染色消失及肿瘤供血动脉造影剂滞留,结束手术。TACE 术后患者出现 VAS 疼痛评分 ≥ 7 分的重度疼痛,5~10 min 肌内注射吗啡 10 mg 或氢吗啡酮 2 mg。监测血压、血氧饱和度(SpO_2)、呼吸频率、心率;分别于肌内注射吗啡或氢吗啡酮 15 min、

30 min、1 h 及 6 h 观察患者的疼痛改善情况,并记录 VAS 评分量表,其他观察指标包括心率、呼吸频率、 SpO_2 ,血压较术前平静时下降的例数。

1.3 统计学方法

采用 SPSS22.0 统计软件。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用卡方检验或 Fisher 精确概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

67 例患者中,中国肝癌分期方案(CNLC) I b- II b 期 17 例, III a- III b 期 50 例, III a- III b 相比 I b- II b 期更容易出现 TACE 术后重度疼痛($P=0.004$)。吗啡组 36 例,男 22 例,女 14 例,年龄为(69.1 ± 11.5)岁,Child 评分为(6.53 ± 1.30)分,术前 VAS 评分为(0.89 ± 0.75)分;氢吗啡酮组 31 例,男 16 例,女 15 例,年龄为(67.5 ± 13.6)岁,Child 评分为(6.71 ± 1.28)分,术前 VAS 评分为(0.94 ± 0.73)分;两组性别、年龄、肝功能 child 评分及术前 VAS 评分差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

给药 15 min、30 min 及 6 h 后,接受 C-TACE 或 D-TACE 治疗患者氢吗啡酮组的 VAS 评分下降程度均优于吗啡组,同样,CNLC I b- II b 期或 III a- III b 期患者的 VAS 评分下降程度氢吗啡酮组均优于吗啡组(均 $P<0.05$)。给药 1 h 后,接受 C/D-TACE 治疗患者的 VAS 评分下降程度氢吗啡酮组总体优于吗啡组($P=0.032$);但接受 C-TACE 或 D-TACE 治疗患者的 VAS 评分下降程度两组差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);给药 1 h 后,CNLC 分期 I b- II b 期患者的 VAS 评分下降程度氢吗啡酮组与吗啡组差异无统计学意义($P=0.114$),CNLC 分期 III a- III b 期患者的 VAS 评分下降程度氢吗啡酮组优于吗啡组($P=0.007$)。见表 1。

给予止痛药物后 6 h 内,吗啡组出现心率下降 5 例,血压下降 5 例, SpO_2 下降 2 例,呼吸频率下降 1 例;氢吗啡酮组出现心率下降 3 例,血压下降 2 例,无 SpO_2 及呼吸频率下降的患者。所有患者上述生命体征均在 6 h 内自行恢复。出现心率、血压、 SpO_2 及呼吸频率下降的患者人数吗啡组多于氢吗啡酮

表 1 吗啡组及氢吗啡酮组 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	吗啡(n=36)	氢吗啡酮(n=31)	P 值
C-TACE			
15 min	2.47±0.60	3.72±0.83	<0.01
30 min	3.19±0.81	5.78±1.06	<0.01
1 h	5.52±0.87	5.89±0.83	0.192
6 h	3.48±0.81	5.72±0.67	<0.01
D-TACE			
15 min	2.27±0.46	3.85±0.90	<0.01
30 min	3.27±0.70	5.54±0.97	<0.01
1 h	5.73±0.80	6.38±1.12	0.085
6 h	2.53±0.52	6.23±0.93	<0.01
C/D-TACE			
15 min	2.39±0.55	3.77±0.84	<0.01
30 min	3.22±0.76	5.68±1.01	<0.01
1 h	5.61±0.84	6.09±0.98	0.032
6 h	3.08±0.84	5.94±0.81	<0.01
I b- II b			
15 min	2.10±0.32	3.42±0.98	0.011
30 min	3.50±0.85	5.86±1.22	<0.01
1 h	5.70±0.67	6.28±0.76	0.114
6 h	2.40±0.52	6.57±0.79	<0.01
III a- III b			
15 min	2.42±0.58	3.71±0.81	<0.01
30 min	3.19±0.80	5.71±1.04	<0.01
1 h	5.62±0.90	6.33±0.92	0.007
6 h	2.85±0.73	6.12±0.80	<0.01

组,但由于病例过少,未进行统计学分析。

CNLC 分期 I b- II b 期或 III a- III b 期患者对于相同的止痛药物(吗啡/氢吗啡酮)VAS 评分下降程度差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 不同 CNLC 分期患者对吗啡/氢吗啡酮 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	I b- II b(n=17)	III a- III b(n=50)	P 值
吗啡			
15 min	2.10±0.32	2.42±0.58	0.105
30 min	3.50±0.85	3.19±0.80	0.317
1 h	5.70±0.67	5.62±0.90	0.789
6 h	2.40±0.52	2.85±0.73	0.087
氢吗啡酮			
15 min	3.42±0.98	3.71±0.81	0.447
30 min	5.86±1.22	5.71±1.04	0.751
1 h	6.28±0.76	6.33±0.92	0.901
6 h	6.57±0.79	6.12±0.80	0.202

3 讨论

TACE 是治疗 I b 期- III b 期原发性肝癌的主要方法之一,在 II b 期及 III a 作为一线推荐^[3-6]。TACE 术中及术后患者往往出现剧烈疼痛。有研究显示, TACE 术后中重度疼痛发生率可达 75%, 需要给患者使用强效镇痛药物^[6]。严重疼痛不仅影响治疗效果、降低患者的治疗满意度,而且容易引发严重的心脑血管并发症。如何在有效镇痛的同时,减少镇痛药物的使用剂量,降低相关不良反应的发生率,

成为 TACE 术后镇痛的重点。肝癌患者 TACE 术后疼痛主要由术中使用的栓塞剂造成的靶器官缺血、损伤而释放疼痛物质或局部肿胀刺激肝脏包膜所致,而且栓塞剂用量越大、栓塞程度越高,越接近毛细血管水平,疼痛症状越重,但一般是可恢复的、短暂的、一过性的疼痛^[7]。本研究中 CNLC 分期 III a- III b 期的患者 TACE 术后更容易出现重度疼痛,进一步验证了上述理论。这要求治疗药物应具有起效快、止痛强度大、无药物依赖性、不良反应低等特点。

盐酸氢吗啡酮是术后镇痛常用的阿片类药物,具有较强的镇痛效能。其属于长效半合成吗啡衍生物,是中枢高选择性的一种 μ 受体强激动剂,而且对受体存在小程度的作用,临床药理作用相当于吗啡,但是相比于吗啡,氢吗啡酮起效时间更短,在癌症晚期患者的治疗中,能够快速实现镇痛,临床应用患者的满意度较高^[8]。相关研究报道,氢吗啡酮已广泛用于外科、妇产科及骨科等术后的镇痛治疗^[1-9]。经典阿片类药物吗啡是 TACE 术后常用的镇痛药物^[11],因此选择氢吗啡酮与吗啡对照,并探讨其临床应用效能。

本研究结果显示,氢吗啡酮组在给药 15 min 及 30 min 后患者 VAS 评分降低程度明显高于吗啡组。这与氢吗啡酮有较短的起效时间有关,氢吗啡酮在静脉注射后 10~15 min 起效,而吗啡在静脉注射后 20~30 min 起效。接受 TACE 治疗患者在给药 1 h 后氢吗啡酮组 VAS 评分降低程度优于吗啡组,但进行分层分析时发现,接受 C/D-TACE 治疗的患者两组 VAS 评分降低均差异无统计学意义,CNLC 分期 I b- II b 期在给药 1 h 后,氢吗啡酮组与吗啡组 VAS 评分降低程度差异无统计学意义。出现这种结果有两种原因,一方面因为在分层分析时样本量减少;另一方面可能在给药 1 h 后 2 mg 氢吗啡酮与 10 mg 吗啡镇痛效果相似。在给药 6 h 后,氢吗啡酮组患者 VAS 评分降低程度再次高于吗啡组,这与氢吗啡酮有较长的半衰期有关。氢吗啡酮的半衰期为 2~3 h,而吗啡的半衰期为 1.7~2.2 h。显然,氢吗啡酮的药代动力学特性更适合 TACE 术后的镇痛治疗。此外,对于相同的止痛药物(吗啡/氢吗啡酮), I b- II b 期与 III a- III b 期患者在 TACE 术后疼痛的改善方面无差异。说明 TACE 术后出现重度疼痛的病例不存在因肿瘤分期不同而对于任一止痛治疗更敏感的情况。

研究表明,氢吗啡酮引起的皮肤瘙痒、恶心、便秘、呼吸抑制、头晕等不良反应明显少于吗啡^[12-13]。

一项 meta 分析表明,与吗啡相比氢吗啡酮在恶心、呕吐及皮肤瘙痒等方面有所改善^[14]。本研究中,吗啡组出现血压、心率、SpO₂ 及呼吸频率下降的例数多于氢吗啡酮组。但由于出现不良反应的病例过少,未进行统计学分析,这也是本研究的不足之处。

综上所述,氢吗啡酮可以有效减轻 C-TACE 及 D-TACE 术后不同肝癌分期患者的重度疼痛,其使用量小、起效时间及持续时间均优于经典阿片类药物吗啡,为 TACE 术后重度疼痛的镇痛提供一个良好的选择,值得临床推广。

[参考文献]

- [1] 蔡 哲,曾祥灵,顾祥阳,等. 氢吗啡酮替代吗啡改善术后镇痛的效能[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2016, 37:579-584.
- [2] Quigley C, Wiffen P. A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain[J]. J Pain Symptom Manage, 2003, 25: 169-178.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49:251-276
- [4] Melloul E, Hübner M, Scott M, et al. Guidelines for perioperative care for liver surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations[J]. World J Surg, 2016, 40: 2425-2440.
- [5] 赵 鹏,郑加生,张洪海,等. 肝动脉导管化疗栓塞联合 CT 引导精准微波消融治疗原发性肝癌的疗效及影响因素[J]. 中华

肿瘤杂志, 2016, 38:138-145.

- [6] 张 雯,周永杰,颜志平. 再论精细 TACE[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30:971-975.
- [7] Benzakoun J, Ronot M, Lagadec M, et al. Risks factors for severe pain after selective liver transarterial chemoembolization [J]. Liver Int, 2017, 37: 583-591.
- [8] Jeleazcov C, Ihmsen H, Saari TI, et al. Patient-controlled analgesia with target-controlled infusion of hydromorphone in postoperative pain therapy[J]. Anesthesiology, 2016, 124: 56-68.
- [9] 甘建辉,于 虹. 盐酸氢吗啡酮用于骨科术后硬膜外自控镇痛 60 例[J]. 医药导报, 2015, 34:889-891.
- [10] 王丽娟,樊晋荣. 盐酸氢吗啡酮用于剖宫产术后硬膜外镇痛的临床观察[J]. 中国医药指南, 2017, 15:60.
- [11] 杨学刚,吴 戈,何乾文,等. 吗啡注射液复合右美托咪定在肝动脉灌注化疗栓塞治疗肝癌术中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:738-741.
- [12] 王宏伟,李兰兰,李治松,等. 盐酸氢吗啡酮联合右美托咪定对经皮肝动脉化疗栓塞术治疗患者的静脉自控镇痛效果[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40:626-630.
- [13] Katcher J, Walsh D. Opioid-induced itching: morphine sulfate and hydromorphone hydrochloride[J]. J Pain Symptom Manage, 1999, 17: 70-72.
- [14] Lussier D, Richarz U, Finco G. Use of hydromorphone, with particular reference to the OROS formulation, in the elderly[J]. Drugs Aging, 2010, 27: 327-335.

(收稿日期:2022-01-16)

(本文编辑:新 宇)

·临床研究 Clinical research·

DSA 低剂量技术在急性冠状动脉综合征中的应用及对患者 X 线辐射剂量的影响

谢小为, 王庆华, 吴清华

【摘要】目的 观察 DSA 低剂量技术在急性冠状动脉综合征中的应用及其对患者 X 线辐射剂量的影响。**方法** 选取 2018 年 9 月至 2021 年 10 月江南大学附属医院收治的 82 例急性冠状动脉综合征患者作为研究对象,以随机数字表法分为研究组和对照组,每组各 41 例。研究组以低剂量 DSA 模式采集血管图像,对照组以常规剂量 DSA 模式采集血管图像。对比两组图像质量及 X 线辐射累积剂量值、剂量面积乘积值。**结果** 研究组、对照组图像质量评分分别为(20.09±0.83)分、(20.39±0.61)分,差异无统计学意义($t=1.865, P=0.066$)。研究组累积剂量值、剂量面积乘积值分别为(211.9±40.7) mGy、(1 902.3±312.5) cGy/cm²,低于对照组的(374.2±68.9) mGy、(2 941.5±438.6) cGy/cm²,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。**结论** 低剂量 DSA 技术应用于急性冠状动脉综合征可行,可获取满意的图像质量,降低辐射剂量,安全性更高,具有临

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.10.012

基金项目:江苏省无锡市“双百”中青年医疗卫生拔尖人才项目(BJ2020048)

作者单位:214122 江苏无锡 江南大学附属医院医学工程处(谢小为),医学影像科(王庆华),介入科(吴清华)

通信作者:谢小为 E-mail:unisight00404@126.com