

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

氢吗啡酮静脉自控镇痛用于恶性肿瘤经导管动脉栓塞的效果及安全性

曹磊, 王蕾, 刘彬, 李仁桐菲

【摘要】目的 评价经导管栓塞术/经肝动脉化疗栓塞术(TAE/TACE)围术期应用氢吗啡酮静脉自控镇痛(PCIA)的效果及安全性。**方法** 采用随机、平行、对照、单盲的研究设计,选择行 TAE/TACE 的患者 100 例,随机分为两组,每组各 50 例。试验组使用浓度为 80 $\mu\text{g/mL}$ 的氢吗啡酮 PCIA(16 mg 氢吗啡酮稀释至总体积 200mL),对照组使用 0.9%NaCl 溶液。手术前 1 h 连接镇痛泵,设置背景剂量 2 mL/h,栓塞前 5 min 给予单次追加剂量 4 mL,镇痛泵持续使用至术后 3 d,使用吗啡作为补救镇痛措施。评估记录 PCIA 给药前,栓塞即刻,栓塞后 5 min,手术结束时及术后 2、6、12、24、48、72 h 的 NRS 评分,每日发生疼痛次数,补救镇痛次数、患者满意度,平均住院时间和不良反应情况。**结果** 术前两组患者临床特征比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。试验组在栓塞及术后各时间点 NRS 评分均低于对照组,每日发生疼痛的次数、补救镇痛次数均低于对照组,患者对镇痛药物及疼痛缓解的满意度更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者无过度镇静、呼吸抑制等严重不良反应,平均住院日,恶心、呕吐、尿潴留的发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 氢吗啡酮 PCIA 可有效缓解 TAE/TACE 术中及术后疼痛,患者满意度高,不良反应轻,值得临床推广。

【关键词】 经导管动脉栓塞; 化疗栓塞术; 氢吗啡酮; 镇痛; 静脉自控镇痛

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-10-0975-04

The analgesic effect and safety of patient-controlled intravenous analgesia using hydromorphone in patients with malignancy receiving transcatheter arterial embolization CAO Lei, WANG Lei, LIU Bin, LI Rentongfei. Department of Tumor Intervention, Qingbaijiang District People's Hospital, Chengdu, Sichuan Province 610300, China

Corresponding author: CAO Lei, E-mail: 327511253@qq.com

【Abstract】Objective To evaluate the analgesic effect and safety of patient-controlled intravenous analgesia(PCIA) using hydromorphone during perioperative period in patients with malignancy receiving transcatheter arterial embolization and / or transcatheter arterial chemoembolization(TAE/TACE). **Methods** In this study the randomized, parallel, controlled, single-blind study design was adopted. A total of 100 patients scheduled for TAE/TACE therapy were selected. The patients were randomly divided into the study group($n=50$) and control group ($n=50$). The patients of the study group received PCIA using hydromorphone(HM) at a concentration of 80 $\mu\text{g/mL}$ (16 mg HM being diluted to a total volume of 200 mL), while the patients of the control group received 0.9% NaCl solution. The analgesic pump was connected one hour before surgery, a background dose of 2 mL/hour was set, a bolus injection of 4 mL was given 5 min before embolization, the analgesic pump was kept using until 3 days after operation, and morphine was used as a remedial analgesic measure. NRS scores at PCIA administration, immediately before embolization, 5 min after embolization, and postoperative 2, 6, 12, 24, 48 and 72 hour were calculated. The number of daily pain episodes, the number of using remedial analgesia, the patient satisfaction, the average hospitalization stay, and the adverse effects were recorded. **Results** There were no statistically significant differences in preoperative clinical characteristics between the groups (all $P>0.05$). The NRS scores obtained at 5 min after embolization and at each time point after treatment in the study group were lower than those in the control group. Both the number of daily

pain episodes and the number of using remedial analgesia in the study group were lower than those in the control group, and the patient's satisfaction with analgesic medication and pain relief in the study group was better than that in the control group, the differences in all the above indexes between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). No serious adverse reactions such as excessive sedation or respiratory depression occurred in both groups. No statistically significant differences in the average hospitalization days or the incidence of nausea, vomiting and urinary retention existed between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** PCIA using HM can effectively relieve intraoperative and postoperative pain in TAE/TACE treatment. The degree of patient's satisfaction with analgesic medication and pain relief is high, and the adverse reactions are mild. Therefore, this technique is worthy of clinical promotion and application. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 975-978)

【Key words】 transcatheter arterial embolization; transcatheter arterial chemoembolization; hydromorphone; analgesia; patient-controlled intravenous analgesia

经导管动脉栓塞术(transcatheter arterial embolization, TAE)和经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)已成为治疗不能由外科手术切除恶性肿瘤的常用方法,可提高患者的生存时间,改善生活质量^[1]。但由于栓塞、化疗导致的血管痉挛以及肿瘤组织急性缺血坏死释放大量炎性介质,患者在 TAE/TACE 术中及术后会发生剧烈疼痛,严重影响介入手术操作和术后疗效,还会增加住院时间,降低患者满意度^[2-3]。

氢吗啡酮(hydromorphone, HM)为吗啡的半合成衍生物,是一种新型 μ 阿片类受体激动剂,具有起效快、作用时间长、不良反应少等优点,已被用于治疗多种急、慢性疼痛以及癌性疼痛^[4-5]。静脉自控镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)可维持稳定的血药浓度并满足患者个体化的镇痛需求,近年来在肿瘤介入等微创手术的镇痛中得到越来越多的应用。本研究通过前瞻性随机对照试验,探索氢吗啡酮 PCIA 用于 TAE/TACE 围术期镇痛的有效性和安全性。

1 材料与方法

1.1 一般资料

于 2020 年 11 月至 2021 年 6 月共招募 100 例患者,通过随机数表法分为试验组和对照组,每组各 50 例。纳入标准:①符合介入 TAE/TACE 治疗指征;②美国东部肿瘤协作组体能状态(ECOG-PS)评分 ≤ 2 分;③年龄 18~80 岁,体质量 40~80 kg;④患者自愿参加本研究并签署知情同意书。排除标准:①有明显心、肺、脑功能障碍;②麻痹性肠梗阻;③严重的凝血功能异常;④随机化前 14 d 内使用过单胺氧化酶抑制剂;⑤对试验药物或对比剂过敏者。采用随机、平行、对照、单盲的研究设计,经医院伦理委员会

【2020 年审(79 号)】批准后开展试验。

1.2 镇痛治疗

配置总体积为 200 mL 的静脉自控镇痛泵,试验组为盐酸氢吗啡酮(80 $\mu\text{g/mL}$),对照组为 0.9% NaCl 溶液。PCIA 的参数设置为:背景输注剂量 2 mL/h,患者自控单次追加剂量(Bolus)4 mL/次,锁定时间 15 min。术前 1 h 开启镇痛泵并给予背景输注剂量,栓塞前 5 min 给予 1 次 Bolus 剂量,术后 3 d 内患者在背景剂量的基础上按压自控镇痛。若间隔 15 min 连续按压 2 次后数字评定量表(numerical rating scale, NRS)评分均 ≥ 4 分,皮下注射吗啡 10 mg 进行补救镇痛处理。

1.3 TAE/TACE 治疗

患者入手术室后监测心电图、心率、无创动脉血压、脉搏氧饱和度等,鼻导管吸氧 2 L/min。2%利多卡因局部麻醉,以 Seldinger 法经皮股动脉穿刺,通过 5 F 导管造影明确肿瘤供血动脉和肿瘤血管的分布情况。微导管超选进入肿瘤供血动脉,以超液态碘化油乳剂、空白微球或明胶海绵进行栓塞,行 TACE 治疗的患者根据肿瘤部位灌注相应化疗药物(表柔比星、奥沙利铂等)。治疗结束后拔管,穿刺点压迫止血,术肢制动 8 h。

1.4 观察指标

记录患者 PCIA 给药前、栓塞即刻、栓塞后 5 min、手术结束时以及术后 2、6、12、24、48、72 h 的 NRS 评分,每日发生疼痛次数、补救镇痛次数、患者满意度、平均住院时间和不良反应发生情况。

1.5 统计方法

采用 SPSS 19.0 统计软件。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床特征比较

试验组和对照患者的临床特征比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床特征比较

临床特征	试验组 (n=50)	对照组 (n=50)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]			0.044	0.834
男	32 (64)	33 (66)		
女	18 (36)	17 (34)		
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	63.2 \pm 11.1	66.2 \pm 10.1	1.365	0.529
体重(kg, $\bar{x}\pm s$)	57.5 \pm 8.6	57.8 \pm 9.3	0.118	0.485
受教育程度[例(%)]			0.057	0.972
小学	38 (76)	37 (74)		
中学	11 (22)	12 (24)		
大学及以上	1 (2)	1 (2)		
肿瘤类型[例(%)]			0.048	0.827
肝癌	34 (68)	36 (72)		
非肝癌	16 (32)	14 (28)		
TNM 分期[例(%)]			3.699	0.214
I 期	0	2 (4)		
II 期	6 (12)	6 (12)		
III 期	18 (36)	23 (46)		
IV 期	26 (52)	19 (38)		
肿瘤远处转移[例(%)]			1.006	0.316
有	30 (60)	24 (48)		
无	20 (40)	26 (52)		
ECOG-PS 评分[例(%)]			1.011	0.497
0 分	2 (4)	2 (4)		
1 分	47 (94)	48 (96)		
2 分	1 (2)	0		
肿瘤外科手术史[例(%)]			0.162	0.688
有	24 (48)	21 (42)		
无	26 (52)	29 (58)		

2.2 疼痛情况

给药前两组患者 NRS 评分无明显差异,在栓塞即刻及术后各时间点,试验组 NRS 评分均低于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 2。试验组在术后 3 d 内每日发生疼痛次数及累计补救镇痛次数也低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 患者满意度及平均住院时间

试验组患者对镇痛药物及疼痛缓解的满意度均优于对照组($P<0.05$),见表 4。试验组患者的住院时间为(5.1 \pm 3.6) d,对照组为(4.2 \pm 2.7) d,差异无统计学意义($P=0.15$)。

2.4 不良反应

所有患者均顺利完成 TAE/TACE 手术,无过度镇静、呼吸抑制等严重不良反应。试验组患者恶心、呕吐和尿潴留的例数分别为 3 例,4 例,2 例,对照组分别为 0 例,1 例,0 例,两组差异均无统计学意义($\chi^2=1.375, 0.842, 0.51$, 均 $P>0.05$)。

3 讨论

介入手术作为一种微创疗法在肿瘤治疗中发挥着重要的作用。TAE 通过栓塞肿瘤供血动脉使肿瘤缺血坏死, TACE 还通过注入抗肿瘤药物起到局部化疗作用。TAE/TACE 能提高患者的生存时间并改善生活质量,已成为国内外认可的首选姑息性治疗方法^[6-7]。疼痛是这类治疗的主要并发症,发生率可高达 93%,且超过 40%患者为中到重度疼痛^[8-9]。疼痛会影响介入手术操作和术后疗效,还会降低患者满意度,使患者产生恐惧甚至影响下一次治疗。

TAE/TACE 引起的疼痛为混合性疼痛, 栓塞引起的肿瘤急性缺血坏死、局部肿胀牵拉脏器包膜、致痛物质释放、化疗药物刺激血管内皮导致血管痉挛是疼痛的主要原因。此外,病灶的位置、大小、血供以及手术操作情况(包括栓塞剂的种类、注射速率、导管超选位置)都会影响患者的疼痛体验^[10]。有研究提示,术中精细操作、匀速缓慢灌注化疗药、使用小剂量碘化油等措施在一定程度上能减轻疼痛,但作用有限^[11]。大部分患者在栓塞即刻出现疼痛,术后 12 h 内最为强烈,术后 1~2 d 仍有持续剧烈的疼痛,需要药物干预。由于疼痛性质和程度的复杂性,常会使用阿片类药物^[12]。吗啡是经典的 μ 阿片类受体激动剂,但恶心呕吐等不良反应的发生率较高,单次推注还可能会导致镇静过度和呼吸抑制^[13]。氢吗啡酮是吗啡的衍生物,脂溶性强,易穿过血脑屏障,起效快。其镇痛作用是吗啡的 8~10 倍,且具有作用时间长、代谢产物无活性、不良反应少等优点。氢吗啡酮在国外已有较长的使用历史,近年来国内引进并生产后,在癌痛、术后疼痛、慢性疼痛治疗中得到广泛应用。PCIA 技术操作方便,安全性高,通过设置背景剂量和 PCA 剂量缓解患者的静息痛和暴

表 2 两组患者 NRS 评分比较

组别	例数	给药前	栓塞即刻	栓塞后 5 min	手术结束	术后 2 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h
试验组	50	0.22 \pm 0.62	0.38 \pm 0.97	3.72 \pm 0.72	2.62 \pm 0.85	2.08 \pm 0.67	2.12 \pm 0.84	2.00 \pm 0.69	1.70 \pm 0.54	1.50 \pm 0.51	1.34 \pm 0.48
对照组	50	0.12 \pm 0.48	1.44 \pm 1.89	4.94 \pm 0.89	4.54 \pm 1.28	4.08 \pm 1.12	3.68 \pm 0.87	3.34 \pm 0.85	3.02 \pm 0.65	2.38 \pm 0.73	2.56 \pm 0.73
t 值		-0.906	3.537	7.496	8.816	10.843	9.09	8.619	10.969	7.04	9.856
P 值		0.075	<0.01	0.04	0.065	<0.01	0.039	0.002	0.012	0.014	0.002

表 3 两组患者每日发生疼痛及累计补救镇痛次数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	每日发生疼痛次数			累计补救镇痛次数
		术后第 1 天	术后第 2 天	术后第 3 天	
试验组	50	0.26±0.49	0.10±0.30	0.10±0.30	0.20±0.49
对照组	50	2.62±0.85	2.28±0.95	1.18±1.02	1.68±0.62
<i>t</i> 值		16.97	15.418	7.151	13.183
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01	0.002

表 4 两组患者患者满意度比较 [例(%)]

项目	试验组 (<i>n</i> =50)	对照组 (<i>n</i> =50)	χ^2 值	<i>P</i> 值
镇痛药物满意度			89.569	<0.01
不满意	1 (2)	25 (50)		
一般	0	22 (44)		
比较满意	1 (2)	2 (4)		
很满意	48 (96)	1 (2)		
疼痛缓解满意度			100.000	<0.01
不满意	0	38 (76)		
一般	0	12 (24)		
比较满意	5 (10)	0		
很满意	45 (90)	0		

发痛,满足患者个体化的镇痛需求^[14]。

本研究结果显示,相比于对照组,试验组患者在术中及术后各时间点的 NRS 评分显著降低,每日发生疼痛次数明显减少。患者对氢吗啡酮 PCIA 的满意度较高。在不良反应方面,所有患者没有出现过度镇静、呼吸抑制等严重不良反应,恶心、呕吐、尿潴留等不良反应发生率较低。因此,氢吗啡酮 PCIA 可有效缓解 TAE/TACE 围术期疼痛,安全性好,患者满意度高,不良反应轻,可作为临床推广的一种方法。

[参考文献]

- [1] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. J Interv Med, 2018, 1: 70-76.
- [2] 彭冲,卢芳燕,孙军辉. 基于快速康复外科的多模式镇痛在肝动脉化疗栓塞术中的应用[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2021, 9:215-219.
- [3] Ma C, Ma Y, Lu S, et al. Clinical study on effect of solution focused approach on the complications, pain, sleep, and quality

of life in patients with hepatocellular carcinoma undergoing TACE[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021,2021: 5068228.

- [4] Felden L, Walter C, Harder S, et al. Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine: a meta-analysis [J]. Br J Anaesth, 2011, 107: 319-328.
- [5] Murray A, Na HG. Hydromorphone[J]. J Pain Symptom Manage, 2005, 29: S57-S66.
- [6] Xue J, Ni H, Wang F, et al. Advances in locoregional therapy for hepatocellular carcinoma combined with immunotherapy and targeted therapy[J]. J Inter Med, 2021, 4: 105-113.
- [7] 徐家晨,张申,黄鹏,等. 进展期肝癌患者接受肝动脉化疗栓塞术后生存获益的影响因素分析 [J]. 介入放射学杂志, 2021, 30:398-402.
- [8] Lv N, Kong Y, Mu L, et al. Effect of perioperative parecoxib sodium on postoperative pain control for transcatheter arterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial [J]. Eur Radiol, 2016, 26: 3492-3499.
- [9] 郭燕,贾守梅. 肝癌患者肝动脉化疗栓塞术后疼痛现状及影响因素研究进展[J]. 护士进修杂志, 2020, 35:326-329.
- [10] Pachev A, Raynaud L, Paulatto L, et al. Predictive factors of severe abdominal pain during and after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Eur Radiol, 2021, 31: 3267-3275.
- [11] 焦旭东,吴金平,朱梅珍,等. 肝动脉化疗栓塞术中使用碘油所致疼痛的相关因素分析及应对措施[J]. 实用肿瘤杂志, 2014, 29:450-453.
- [12] 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.
- [13] Ayad S, Demitrack MA, Burt DA, et al. Evaluating the incidence of opioid - induced respiratory depression associated with oliceridine and morphine as measured by the frequency and average cumulative duration of dosing interruption in patients treated for acute postoperative pain[J]. Clin Drug Investig, 2020, 40: 755-764.
- [14] 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.

(收稿日期:2022-01-19)

(本文编辑:新宇)