

论 著

(临床研究)

奥氮平联合盐酸吗啡缓释片治疗癌性疼痛的疗效和安全性分析

王国平, 李霞, 何朗, 张燕

【摘要】 目的 观察奥氮平联合盐酸吗啡缓释片治疗晚期癌症伴中、重度癌痛的疗效和不良反应。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 6 月成都市第五人民医院肿瘤科收治的伴中、重度癌痛的 125 例晚期癌症患者资料,按癌痛不同止痛治疗方法分为 2 组:采用奥氮平联合盐酸吗啡缓释片治疗的 62 例为联合组,单独使用盐酸吗啡缓释片治疗的 63 例为对照组。2 组均在常规治疗基础上起始使用盐酸吗啡缓释片 10~30 mg 止痛治疗,每 12 小时给药 1 次,治疗时间 2 周,联合组在使用盐酸吗啡缓释片基础上每天睡前服用奥氮平 5~10 mg,根据疼痛缓解程度调整盐酸吗啡缓释片的剂量,最大剂量 270 mg/次,分析比较 2 组患者疼痛缓解情况及焦虑、抑郁和生活质量的改善情况,以及不良反应。**结果** 治疗后 1 周及 2 周,联合组患者疼痛评分分别为(6.1±0.3)分和(2.8±0.7)分,明显低于对照组(7.5±0.6)分和(5.4±0.1)分($P<0.05$);联合组患者焦虑、抑郁评分分别为(7.67±3.14)分和(7.04±3.26)分,明显低于对照组(8.06±3.35)分和(7.96±4.13)分($P<0.05$),且随着用药治疗时间的延长,改善更加明显($P<0.05$)。联合组患者生活质量领域各项评分改善均明显优于对照组($P<0.05$)。2 组不良反应相近,可控性强,安全性好,除恶心呕吐外差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 奥氮平联合盐酸吗啡缓释片治疗中、重度癌痛止痛效果较好,且能改善患者焦虑、抑郁状态及生活质量,不良反应小,安全性好,值得临床推广使用。

【关键词】 奥氮平;盐酸吗啡缓释片;癌;疼痛

【中图分类号】 R730.53

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2020)06-0622-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.06.014

Effect and safety analysis of olanzapine combined with morphine hydrochloride sustained release tablets in the treatment of cancerous pain

WANG Guo-ping¹, LI Xia¹, HE Lang¹, ZHANG Yan²

(1. Department of Oncology, the Fifth People's Hospital Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611130, Sichuan, China; 2. Department of Oncology, Luzhou People's Hospital, Luzhou 646000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective To observe the curative effect and adverse reaction of olanzapine combined with morphine hydrochloride sustained release tablets in the treatment of advanced malignant tumors with moderate and severe cancerous pain. **Methods** From January 2015 to June 2019, 125 cases of advanced cancer with moderate or severe cancer pain were analyzed retrospectively. Among them, 62 cases were treated with olanzapine combined with morphine hydrochloride sustained-release tablets (combined group), 63 cases were treated with morphine hydrochloride sustained-release tablets alone (control group). All patients were initially treated with morphine hydrochloride mild release tablets 10-30mg for pain relief on the basis of regular treatment of malignant tumors, once every 12h. The treatment time was 2 weeks. The patients in the combined group took 5-10 mg of olanzapine daily before going to bed on the basis of

morphine hydrochloride sustained release tablets. The dose of morphine hydrochloride sustained release tablets was adjusted according to the degree of pain relief. The maximum dose was 270mg each time. The pain relief, anxiety, depression and im-

作者单位:611130 成都,成都中医药大学附属第五人民医院肿瘤科(王国平、李霞、何朗);646000 泸州,泸州市人民医院肿瘤科(张燕)

通信作者:张燕, E-mail:2535414441@qq.com

provement of quality of life was observed. **Results** After 1 week and 2 weeks treatment, the pain scores of patients in the combined group were (6.1±0.3) and (2.8±0.7), significantly lower than those in the control group (7.5±0.6) and (5.4±0.1), ($P<0.05$). The scores of anxiety and depression in the combined group were (7.67±3.14) and (7.04±3.26), respectively, which was significantly lower than that in the control group (8.06±3.35) and (7.96±4.13), ($P<0.05$). The improvement was more obvious with the extension of treatment time ($P<0.05$). The scores of quality of life in the combined group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). The adverse reactions of two groups were similar, controllable and safe ($P>0.05$). **Conclusion** Orazapine combined with morphine hydrochloride sustained release tablets are effective in the treatment of moderate and severe cancerous pain and pain relief, and also can improve the patient's anxiety and depression status and quality of life. The adverse reaction is small and the safety is better, and it is worth clinical promotion.

[Key words] olanzapine; morphine hydrochloride sustained release tablets; cancer; pain

0 引言

癌痛是世界范围内关注的公共健康问题,晚期癌症患者的疼痛发生率高达 60%~80%^[1],严重干扰着患者的躯体、心理、精神及社会活动,并且严重影响着生活质量^[2-4]。姑息治疗是晚期癌症的主要治疗目标,其中癌痛治疗在姑息治疗具有非常重要的地位。强阿片类药物是临床上治疗中、重度癌痛的首选药物,但长期使用后患者易产生耐受性和依赖性,随着服药剂量和爆发痛频率的增加,部分患者的依从性也会有所降低,此外受胃肠道等不良反应的影响可能会给患者增加新的痛苦,导致癌痛治疗进入瓶颈期^[5],报道表明 50%~80% 癌痛没有得到有效控制^[6]。阿片类药物是临床上治疗重度癌性疼痛的首选药物,盐酸吗啡缓释片是最常使用的阿片类药物,长期使用后的主要限制在于可能出现药物耐受,吗啡耐受会导致其镇痛效果减弱^[7]。Hamdy 等^[8]发现抗抑郁药物安非他酮可显著减弱吗啡耐受,并抑制吗啡诱导的调节神经递质(谷氨酸和去甲肾上腺素)和炎症水平升高。奥氮平是常用的抗精神障碍药物,有研究指出奥氮平可减轻晚期癌性疼痛患者的疼痛感,改善其心理状态,还可通过改善患者的负性情绪减轻其主观疼痛感^[9],奥氮平联合盐酸吗啡缓释片应用于晚期癌性疼痛患者可能发挥协同作用。我科使用奥氮平联合盐酸吗啡缓释片治疗经常规治疗效果不佳的晚期癌症伴中、重度癌痛取得了较满意的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 6 月在成都市第五人民医院治疗的伴中、重度癌痛的 125 例晚期癌症患者资料,按癌痛不同止痛

治疗方法分为 2 组:采用奥氮平联合盐酸吗啡缓释片治疗的 62 例为联合组,单独使用盐酸吗啡缓释片治疗的 63 例为对照组。纳入标准:①所有患者均经病理学或细胞学确诊;②疼痛 NRS 评分为 4~10 分;③使用第一、二阶梯止痛药物治疗无效,能配合疼痛评价,预计生存期大于 3 个月。排除标准:①轻度癌痛患者;②极度衰竭,不能配合治疗患者;③合并窄角型青光眼、炎性肠梗阻、支气管哮喘等有使用奥氮平及盐酸吗啡缓释片禁忌证患者。2 组患者在性别、年龄、分期、癌种类型方面差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 伴中、重度癌痛的晚期癌症患者一般临床资料比较

| 项目 | 对照组($n=63$) | 联合组($n=62$) |
|------------------------|---------------|---------------|
| 性别(男/女) | 42/21 | 39/23 |
| 分期(Ⅲ/Ⅳ, n) | 32/31 | 29/33 |
| 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | 59.80±6.04 | 61.30±5.46 |
| 癌种(n) | | |
| 肺癌 | 21 | 24 |
| 食管癌 | 15 | 11 |
| 结、直肠癌 | 10 | 9 |
| 宫颈及子宫内膜癌 | 7 | 6 |
| 前列腺癌 | 2 | 3 |
| 肝癌 | 1 | 2 |
| 乳腺癌 | 4 | 3 |
| 胃癌 | 1 | 2 |
| 鼻咽癌 | 2 | 1 |
| 淋巴瘤 | 0 | 1 |

1.2 用药方法 2 组患者均采用常规抗肿瘤治疗,对照组患者采用盐酸吗啡缓释片(西南药业股份有限公司,批准文号:国药准字 H10930078)治疗,起始剂量 10~30 mg/次,每 12 小时 1 次,联合组在对照组治疗的基础上加用奥氮平(江苏豪森药业,国药准字 H20010799),每晚睡前 5~10 mg 口服,2 组

患者治疗疗程均为 2 周,期间根据疼痛缓解程度调整盐酸吗啡缓释片剂量,最大剂量 270 mg/次。

1.3 观察指标

1.3.1 止痛治疗效果评价 比较 2 组患者用药前及用药后 1 周及 2 周的疼痛数字评分法 (numeric rating scale, NRS) 分值,评价治疗前后疼痛缓解情况,包括:无痛(0 分),轻度疼痛(1~3 分),中度疼痛(4~6 分),重度疼痛(7~10 分)。

1.3.2 患者焦虑、抑郁心理状况评价 比较 2 组患者治疗后 1 周及 2 周的焦虑、抑郁心理状况。采用综合医院焦虑抑郁量表^[10]进行评价,包括焦虑亚量表和抑郁亚量表。亚量表分值 ≥ 8 分,则判定为具有焦虑和抑郁情绪患者,分数越高表明焦虑或抑郁症状越严重。

1.3.3 患者生活质量评价 比较 2 组患者治疗后 2 周的生活质量改善情况,采用简明 QLQ-C30 肿瘤患者生活质量调查问卷进行评价,包括 5 个功能领域(社会功能、情感功能、认知功能、生理功能、日常生活)、1 个症状领域(疲倦)和 1 个单项领域(睡眠),分值 0~100 分,功能领域得分越高说明功能状况越好,症状领域得分越高表明症状越严重。

1.3.4 不良反应 记录并比较 2 组患者治疗后出现的主要药物不良反应。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 止痛治疗效果比较 治疗前联合组及对照组患者癌痛评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗 1 周后及 2 周后疼痛评分均得到一定程度的改善,且联合组疼痛缓解情况显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 伴中、重度癌痛的晚期癌症患者治疗前后癌痛评分情况对比($\bar{x}\pm s$,分)

| 组别 | n | NRS 评分 | | |
|-----|----|---------------|----------------|----------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 1 周 | 治疗后 2 周 |
| 对照组 | 63 | 8.1 \pm 0.4 | 7.5 \pm 0.6 | 5.4 \pm 0.1 |
| 联合组 | 62 | 8.3 \pm 0.6 | 6.1 \pm 0.3* | 2.8 \pm 0.7* |

与对照组同时间点比较, * $P<0.05$

2.2 对患者焦虑抑郁的影响比较 治疗前 2 组患者焦虑、抑郁评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后联合组患者焦虑、抑郁改善情况明显优于对照组,且随着治疗时间的延长,改善更加明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 伴中、重度癌痛的晚期癌症患者治疗前后焦虑、抑郁评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

| 组别 | n | 焦虑或抑郁评分 | | |
|-----|----|-----------------|------------------|------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 1 周 | 治疗后 2 周 |
| 对照组 | 63 | 8.11 \pm 4.29 | 8.06 \pm 3.35 | 7.96 \pm 4.13 |
| 联合组 | 62 | 8.17 \pm 4.53 | 7.67 \pm 3.14* | 7.04 \pm 3.26* |

与对照组同一时间点比较, * $P<0.05$

2.3 生活质量改善情况 治疗前 2 组患者在功能领域和症状领域及单项领域方面评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 2 周联合组各项评分改善均优于对照组,2 组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 伴中、重度癌痛的晚期癌症患者治疗后生活质量改善情况比较($\bar{x}\pm s$,分)

| 项目 | 生活质量评分 | |
|------|-------------------|---------------------|
| | 对照组(n=63) | 联合组(n=62) |
| 社会功能 | 61.41 \pm 19.78 | 81.53 \pm 21.44* |
| 情感功能 | 63.42 \pm 18.54 | 75.44 \pm 19.42* |
| 认知功能 | 70.87 \pm 15.37 | 79.46 \pm 17.45* |
| 生理功能 | 68.34 \pm 15.29 | 76.45 \pm 18.35* |
| 日常生活 | 72.23 \pm 14.12 | 80.13 \pm 13.48* |
| 疲劳 | 52.51 \pm 14.16 | 39.09 \pm 20.168* |
| 睡眠 | 42.44 \pm 13.39 | 31.26 \pm 10.12* |

与对照组比较, * $P<0.05$

2.4 不良反应 2 组患者主要不良反应为便秘、排尿困难、乏力,2 组发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。发生便秘者予乳果糖等通便药物治疗,鼓励患者多饮水,适当运动等对症处理后症状均能减轻。排尿困难患者予腹部按摩,听流水声音诱导排尿,针灸热敷,必要时留置导尿后症状均能减轻。联合组恶心呕吐率明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),考虑与奥氮平降低了盐酸吗啡缓释片的致恶心、呕吐不良反应有关。联合组头晕、嗜睡率为 37.09%,但程度均较轻,与对照组(26.98%)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 5 伴有中、重度癌痛的晚期癌症患者治疗后的药物不良反应比较[*n*(%)]

| 不良反应 | 对照组(<i>n</i> =63) | 联合组(<i>n</i> =62) |
|-------|--------------------|--------------------|
| 便秘 | 37(58.75) | 38(61.29) |
| 恶心、呕吐 | 29(46.03) | 14(22.58)* |
| 排尿困难 | 18(28.57) | 16(25.81) |
| 乏力 | 20(31.75) | 19(30.65) |
| 头晕、嗜睡 | 17(26.98) | 23(37.09) |

与对照组比较, * *P*<0.05

3 讨 论

癌痛是肿瘤患者最常见的症状,从生理、心理、精神等多个方面严重影响中晚期肿瘤患者的生活质量,缓解疼痛是癌症综合治疗的一个重要环节和内容^[11-12]。癌症同时作为一种身心疾病,抑郁、焦虑的发生率在伴有癌痛的患者中较高^[13]。张培新等^[14]调查发现癌症患者的焦虑、抑郁障碍发生率分别高达 70.0%和 77.3%。并且抑郁和焦虑常常进一步加重癌痛的程度并影响到止痛治疗的效果和患者的生活质量,因此在癌痛评估和治疗时不能忽视患者伴随的抑郁和焦虑状态^[15-17]。

药物镇痛治疗是控制癌痛最重要的手段,其中盐酸吗啡缓释片是目前临床上最常采用的治疗中、重度癌痛的药物,其药效持续时间长,安全性高。尽管单独使用阿片类药物可能使 70%以上的癌痛患者疼痛缓解,但是长期使用易产生难受^[18],此外对伴有抑郁和焦虑的癌痛患者单独使用阿片类药物效果较差,辅助用药可以减少阿片类药物的用量及降低超大剂量阿片类药物不良反应的作用,报道表明新型抗精神病药物奥氮平具有降低癌痛患者疼痛强度、减少阿片类药物用量、提高认知功能及抗焦虑的作用^[19-21]。彭雷等^[22]采用奥氮平联合盐酸羟考酮缓释片治疗肺癌骨转移伴重度疼痛患者,表明奥氮平能辅助盐酸羟考酮缓释片治疗肺癌骨转移重度疼痛患者,并且能够改善癌痛相关性焦虑与抑郁,疗效显著,不良反应轻,患者耐受性好。杨雪飞等^[23]报道,奥氮平联合中成药乌灵胶囊可有效改善晚期肿瘤患者相关性焦虑、抑郁状态,改善生活质量,临床应用方便,毒副作用小,患者可耐受。

本研究表明治疗 1 周后及 2 周后 2 组疼痛评分及焦虑、抑郁均得到一定程度的改善,联合组显著优于对照组(*P*<0.05),且随着治疗时间的延长,改

善更加明显(*P*<0.05)。治疗后联合组在社会功能、情感功能、认知功能、生理功能、日常生活、疲倦和睡眠领域各项评分改善均明显优于对照组(*P*<0.05)。2 组主要不良反应为便秘、排尿困难、乏力等,予以对症治疗后症状均能减轻。联合组恶心呕吐率明显低于对照,考虑与奥氮平降低了盐酸吗啡缓释片的致恶心呕吐不良反应有关。联合组头晕、嗜睡率略高于对照组,与对照组比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。观察到联合组有体重增加情况,考虑为奥氮平促进患者食欲作用,却有利于改善晚期癌症患者营养不良、恶病质等情况。总体上该联合方案不良反应较小,可控性强,安全性好,与相关报道一致^[24-25]。

综上所述,对伴有中、重度癌痛的晚期癌症患者采用奥氮平联合盐酸吗啡缓释片治疗,止痛效果较好,并可改善患者焦虑、抑郁状态及患者生活质量,不良反应小,可控性强,安全性好,值得临床进一步推广。但本研究观察例数较少,观察时间较短,有待更有效的多中心、临床随机对照研究证实。

【参考文献】

- [1] 卜 岗,孙 欣,王 辉,等.盐酸羟考酮缓释片联合氟哌啶吨美利曲辛片治疗晚期癌痛的疗效观察[J].现代肿瘤医学, 2018,26(4):609-612.
- [2] Lie HC, Hiernstad MJ, Fayers P, *et al.* Depression in advanced Cancer-assessment challenges and associations with disease load [J]. *J Affect Disord*, 2015, 173(3):176-184.
- [3] 谢 琦,钟 慧,黄俊杰.癌痛规范化治疗在肺癌疼痛患者中的应用效果观察[J].基层医学论坛, 2019, 23(23):3386-3387.
- [4] Sexton J, Atayee RS, Bruner HC. Case Report: Ketamine for Pain and Depression in Advanced Cancer[J]. *J Palliat Med*, 2018, 21(11):1670-1673.
- [5] Bouhassia D, Luporsi E, Krakowski I. Prevalence and incidence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in patients with cancer[J]. *Pain*, 2017, 158(6):1118-1125.
- [6] 苏 琴,王晔琳,李 丽.心理干预护理联合癌痛规范化治疗对晚期癌症患者生活质量的效果评价[J].实用临床护理学电子杂志, 2018, 3(19):152-154.
- [7] 彭 雷,戚焕鹏,翟西菊.奥氮平辅助治疗肺癌骨转移重度疼痛及相关性焦虑、抑郁的临床观察[J].肿瘤基础与临床, 2017, 30(1):46-48.
- [8] Hamdy MM, Elbadr MM, Barakat A. Bupropion attenuates morphine tolerance and dependence: possible role of glutamate, nor-epinephrine, inflammation, and oxidative stress [J]. *Pharmacol Rep*, 2018, 70:955-962.

- [9] Chaefer CP, Tome ME, Davis TP. The opioid epidemic; a central role for the blood brain barrier in opioid analgesia and abuse[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2017, 14:32.
- [10] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression Scale [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1983, 67(6):361-370.
- [11] 饶欣, 王长连, 许雄伟, 等. 两种阿片类药物治疗癌痛的决策树分析[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(6):448-453.
- [12] 王术江, 李伟彦. 阿片类药物在癌痛治疗的剂量滴定与转换[J]. *东南国防医药*, 2016, 18(9):522-526.
- [13] 沈陆斐, 陈文字, 吕晓东, 等. 阿片类药物对肺癌疼痛患者心理状态影响的研究[J]. *中国现代医生*, 2016, 54(5):9-12.
- [14] 张培新, 赵彦南, 王春雨. 60 例癌症患者的心理状况调查[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 13(10):917-919.
- [15] 杨灵, 宋伟平, 陈钰丽, 等. 乳腺癌患者不同阶段的社会支持与生活质量的相关性研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(3):202-206.
- [16] Cheng KK, Lee DT. Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2011, 78(2):127-137.
- [17] Lövgren M, Tishelman C, Sprangers M, et al. Symptoms and problems with functioning among women and men with inoperable lung cancer: A longitudinal study[J]. *Lung Cancer*, 2008, 60(1):113-124.
- [18] 刘红军, 高献忠, 金毅, 等. β -血小板衍生生长因子信号通路在吗啡耐受机制中的作用[J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(2):149-152.
- [19] 李斌, 宫羽, 张宏江, 等. 奥氮平联合盐酸羟考酮对晚期肝癌疼痛患者的作用探讨[J]. *肿瘤药学*, 2019, 9(3):446-450.
- [20] 汪勇, 赵武伟, 汪朝晖, 等. 小剂量奥氮平与奋乃静治疗肝移植术后精神障碍的对照研究[J]. *东南国防医药*, 2016, 18(11):572-574.
- [21] 朱羞阳, 佟洋, 李驰荣, 等. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂与奥氮平联合治疗难治性抑郁症的临床疗效[J]. *东南国防医药*, 2013, 15(2):125-127.
- [22] 彭雷, 戚焕鹏, 翟西菊, 等. 奥氮平辅助治疗肺癌骨转移重度疼痛及相关性焦虑、抑郁的临床观察[J]. *肿瘤基础与临床*, 2017, 30(1):46-48.
- [23] 杨雪飞, 叶知锋, 黄挺, 等. 乌灵胶囊联合奥氮平治疗晚期肿瘤患者相关性焦虑、抑郁状态临床观察[J]. *新中医*, 2017, 49(4):124-127.
- [24] Liu J, Tan L, Zhang H, et al. QoL evaluation of olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting comparing with 5-HT₃ receptor antagonist[J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2015, 24(3):436-443.
- [25] Flank J, Thackray J, Nielson D, et al. Olanzapine for treatment and prevention of acute chemotherapy-induced vomiting in children: a retrospective, multi-center review[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(3):496-501.

(收稿日期:2020-02-09; 修回日期:2020-04-01)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)