



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.13

文章编号: 2095-1264(2024)01-0080-07

盐酸吗啡片动态滴定方法在肿瘤晚期 患儿中的临床研究^{*}

封在李¹, 卢家强², 郭 宏¹, 尹梅香³, 张宗艳³

(昆明医科大学附属德宏医院/德宏州人民医院¹儿科, ²宁养院, 云南 芒市, 678400;

³德宏职业学院, 云南 芒市, 678400)

摘要: **目的** 探讨盐酸吗啡片动态滴定方法在肿瘤晚期患儿中的可行性及其临床效果。**方法** 选取我院 2017 年 10 月至 2020 年 7 月收治的年龄为 8~14 岁的 38 例肿瘤晚期疼痛患儿, 将其随机分为传统治疗组(传统组, $n=19$)和动态滴定治疗组(动态滴定组, $n=19$)。(1)进行组内治疗前后疼痛数字等级(NRS)评分、生活质量(QOL)评分、卡氏体能状况(KPS)评分比较;(2)进行组间治疗前、治疗后的 NRS 评分、QOL 评分、KPS 评分比较;(3)进行组间治疗后副作用比较。**结果** 动态滴定组负滴定人数(率)较传统组多(高), 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组间正滴定人数(率)比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。组内治疗前后 NRS 评分、QOL 评分、KPS 评分比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 传统组与动态滴定组间治疗前、治疗后 NRS 评分、QOL 评分、KPS 评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后动态滴定组胃肠道副作用发生率较传统组低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 两组间其余副作用发生情况的差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 盐酸吗啡片动态滴定方法可行, 和传统治疗一样能减轻肿瘤晚期患儿疼痛程度, 提高患儿生活质量, 增强患儿活动能力。动态滴定方法可根据患儿疼痛程度增加或减少镇痛药物剂量, 且剂量减少不会导致后续镇痛治疗药物量异常增加。动态滴定方法可减少患儿镇痛治疗的胃肠道副作用, 为镇痛治疗中镇痛药物减量提供了临床参考依据。

关键词: 儿童; 动态滴定; 肿瘤; 镇痛; 生活质量; 体能状况

中图分类号: R729; R730.6 **文献标识码:** A

Clinical study of dynamic titration of morphine hydrochloride tablets for children with advanced tumors^{*}

FENG Zaili¹, LU Jiaqiang², GUO Hong¹, YIN Meixiang³, ZHANG Zongyan³

(¹Department of Pediatrics, ²Hospice Center, Dehongzhou People's Hospital/ the Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Mangshi, 678400, Yunnan, China; ³Dehong Vocational College, Mangshi, 678400, Yunnan, China)

Abstract: Objective To investigate the dynamic titration of morphine hydrochloride tablets in children with advanced tumors. **Methods** Thirty-eight children aged 8~14 years old with advanced tumor pain treated in our hospital between October 2017 and July 2020 were randomly divided into traditional treatment group (traditional group, $n=19$) and dynamic titration treatment group (dynamic titration group, $n=19$). (1) Compare the pain numerical rating scale (NRS), the quality of life (QOL) score, and Karnofsky performance status (KPS) score before and after treatment within the groups; (2) Compare the NRS, QOL, and KPS scores before and after treatment between the two groups; (3) Compare the side reactions after treatment between the two groups. **Results** The number (rate) of negative titration was higher in the dynamic titration group than in the traditional group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant differ-

^{*}基金项目: 李嘉诚基金会“人间有情”全国宁养医疗服务计划; 云南省科技厅科技计划项目(202201AY070001-220); 德宏州人民医院(昆明医科大学附属德宏医院)科学研究基金项目(2022DY008); 云南省教育厅科学研究基金项目(2019J1316)。

作者简介: 封在李, 男, 儿科学硕士, 副主任医师, 研究方向: 儿童癌症疼痛治疗。

ence in the positive titration number (rate) between the two groups ($P>0.05$). The differences in NRS score, QOL score, and KPS score before and after treatment within the group was statistically significant ($P<0.05$). There were no significant differences in NRS score, QOL score, and KPS score between the traditional group and the dynamic titration group both before and after treatment ($P>0.05$). After treatment, the incidence rate of gastrointestinal side reactions in the dynamic titration group was lower than that of the traditional group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$), while the incidence rate of other side reactions was not statistically significant between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The dynamic titration method of morphine hydrochloride tablets was feasible, and could reduce the pain of children with advanced tumors, improve their quality of life, and enhance their performance status, as effective as traditional treatment. The dynamic titration method could increase or decrease the dose of analgesic drugs according to the degree of pain in the child, and the reduction of the dose would not cause an abnormal increase in the amount of subsequent analgesic treatment. The dynamic titration method could reduce the gastrointestinal side reactions caused by analgesic treatment. It provided a clinical reference for the reduction of analgesic drugs in analgesic treatment.

Keywords: Children; Dynamic titration; Tumour; Analgesia; Quality of life; Performance status

0 前言

随着疼痛医学和姑息治疗学科不断发展,根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)三阶梯镇痛治疗原则,肿瘤晚期患儿的疼痛得到规范治疗,大部分疼痛得以缓解^[1-2]。疼痛直接影响患儿生存质量,可能影响患儿生活质量、活动能力。随着患儿疼痛加重,为达到理想的镇痛效果,需要加强镇痛治疗,升级镇痛药物和(或)加量。但达到理想的镇痛治疗效果后,是否可以进行镇痛药物降级和(或)减量,具体如何操作实施,在实际工作中尚缺乏理论指导和临床经验。我中心针对以上问题,在肿瘤晚期患儿中进行盐酸吗啡片动态滴定方法的临床研究。根据患儿动态评分对盐酸吗啡片进行正滴定(剂量增加)或负滴定(剂量减少),使镇痛药物剂量可增可减,以最小镇痛剂量达到最佳镇痛效

果。现通过本文阐明盐酸吗啡片动态滴定方法在肿瘤晚期患儿中的临床效果,为临床治疗提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

按纳入标准选取昆明医科大学附属德宏医院(德宏州人民医院)宁养院 2017 年 10 月至 2020 年 7 月收治的年龄为 8~14 岁肿瘤晚期疼痛患儿共 38 例,随机分为两组。其中,采用传统治疗方法 19 例,标记为传统组;采用动态滴定治疗方法 19 例,标记为动态滴定组。两组患儿一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性(表 1)。本研究已获得医院医学伦理委员会批准(DHZYYLL2017-013)。

表 1 两组患儿一般资料比较

Tab. 1 Comparison of general information of children between the two groups

| 组别 | 性别(男) | 年龄/岁 | 镇痛治疗 | | | |
|-----------------|-------|------------|------|------|------|-------|
| | | | 手术后 | 放疗后 | 化疗后 | 其它治疗后 |
| 传统组($n=19$) | 11 | 11.21±1.72 | 16 | 15 | 14 | 3 |
| 动态滴定组($n=19$) | 10 | 11.42±1.86 | 15 | 15 | 13 | 4 |
| <i>P</i> | 0.24 | 0.720 | 0.3 | 0.31 | 0.26 | 0.3 |

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)具备肿瘤晚期的临床表现;(2)存在肿瘤导致的疼痛;(3)病理报告明确为恶性肿瘤;(4)年龄为 8~14 岁;(5)每次滴定药物均为盐酸吗啡片;(6)维持治疗药物为盐酸吗啡片或盐酸吗啡缓释片;(7)参与并完成≥3 次滴定。排除标准:(1)

未按约定日期进行随访滴定;(2)未遵守医嘱,自行换药和(或)调整药物剂量;(3)两名医师的评分差大于或等于其平均分的 30%;(4)存在盐酸吗啡片禁忌证。

1.3 研究方法

疼痛治疗:根据 WHO 三阶梯镇痛治疗原则为

患儿提供镇痛治疗,及时处理癌症伴随症状。对符合纳入标准的患儿进行前瞻性分析。患儿初次就诊时进行治疗前疼痛数字等级(numerical rating scales, NRS)评分、生活质量(quality of life, QOL)评分、卡氏体能状况(Karnofsky performance status, KPS)评分,根据NRS评分给予盐酸吗啡片并按本研究要求进行动态滴定。第3次滴定结束当日进行治疗后NRS评分、QOL评分、KPS评分、副作用评估,然后比较组内治疗前后NRS评分、QOL评分、KPS评分;比较两组间治疗前后NRS评分、QOL评分、KPS评分;比较两组间治疗后副作用发生情况。

1.3.1 传统滴定治疗方法 第1次滴定:滴定用盐酸吗啡片。患儿首次就诊时,在三阶梯镇痛治疗原则下,根据疼痛程度、既往用药情况和临床经验给予盐酸吗啡片初始剂量。给药1 h后,患儿仍感觉疼痛明显,根据再次评分结果确定滴定量。仍为重度疼痛者给予50%~100%前次剂量,中度疼痛者给予25%~50%前次剂量,轻度疼痛者给予 \leq 25%前次剂量,调节至患儿NRS评分 $<$ 3分,以第1次NRS评分 $<$ 3分时的剂量作为治疗剂量。

镇痛治疗中的滴定时机:镇痛治疗过程中只进行正滴定。(1)爆发性疼痛加用盐酸吗啡片,剂量为15%~33%前次剂量。若24 h内疼痛危象次数 $>$ 2次,疼痛强度NRS评分 $>$ 3分,持续2天,则根据每日镇痛药物总量换算为每日维持治疗剂量,视为正滴定。(2)未出现爆发性疼痛患儿每15天随访1次,未出现疼痛加重者不进行负滴定,镇痛药剂量不调整,记为未调整。

滴定后治疗剂量确定:根据滴定量等量换算为等效盐酸吗啡缓释片或盐酸吗啡缓释片联合盐酸吗啡片。

1.3.2 动态滴定治疗方法 第1次动态滴定:滴定用盐酸吗啡片。患儿首次就诊时,在三阶梯镇痛治疗原则下,根据疼痛程度、既往用药情况和临床经验给予盐酸吗啡片初始剂量,根据初始剂量后1 h的NRS评分决定进行正滴定或负滴定。(1)正滴定:在初始剂量给药后,患儿仍感觉疼痛明显,根据再次评分结果确定滴定量。仍为重度疼痛者给予50%~100%前次剂量,中度疼痛者给予25%~50%前次剂量,轻度疼痛者给予 \leq 25%前次剂量。(2)负滴定:在初始剂量给药后,患儿NRS评分为0~1分,无论是否伴随明显头晕、恶心、呕吐、便秘等,剂量均调整为75%前次剂量,重复评估与滴定至NRS评分

增加,以NRS评分增加前一次的剂量作为治疗剂量。

镇痛治疗中的动态滴定时机:(1)负滴定时机:若疼痛控制 \geq 2个月、未出现爆发痛且疼痛控制满意,进行1次负滴定。(2)爆发性疼痛处理加用盐酸吗啡片,剂量为15%~33%前次剂量。若24 h内疼痛危象次数 $>$ 2次,NRS评分 $>$ 3分,持续2天,则根据每日镇痛药物总量换算为每日维持治疗剂量,视为正滴定。(3)未出现爆发性疼痛患儿每15天随访1次,每2个月进行1次负滴定。盐酸吗啡片剂量减量时NRS评分 $>$ 3分者为负滴定失败,镇痛药物剂量不调整,记为“未调整”。

动态滴定后治疗量确定:(1)正滴定时重复评估与滴定至NRS评分 $<$ 3分,以第1次NRS评分 $<$ 3分时的剂量为治疗剂量;(2)负滴定时重复评估与滴定至NRS评分增加,以NRS评分增加前一次的剂量为治疗剂量。根据滴定量等量换算为等效盐酸吗啡缓释片或盐酸吗啡缓释片联合盐酸吗啡片。

1.4 评分与评估方法

患儿初次就诊时进行治疗前NRS评分、QOL评分、KPS评分,第3次滴定结束当日进行治疗后NRS评分、QOL评分、KPS评分。每位患儿的评分均由两名培训合格的医师独立进行评估,两名医师评分时间差应小于15分钟,最终取平均值。

1.4.1 NRS评分 以0~10分代表不同程度的疼痛,向患儿做出解释后,让患儿画出一个最能代表自身疼痛程度的数字。0分为无痛,1~3分为轻度疼痛(疼痛不影响睡眠),4~6分为中度疼痛,7~10分为重度疼痛(不能入睡或睡眠中痛醒)。

1.4.2 QOL评分 包括12个评估项目,每个项目5分,总分60分。 $<$ 20分为极差;21~30分为差;31~40分为一般;41~50分为较好;51~60分为良好。

1.4.3 KPS评分 从轻到重分为10个等级,每个等级10分,总分100分。10分为病危,危及生命;100分为正常,无主诉,无疾病征象。

1.4.4 副作用评估 观察到副作用时,如果能用原发疾病和(或)其它原因解释的,不列入副作用范围。计量方式:病程中出现副作用即记录,记录是否发生,不记发生次数。其中胃肠道症状包括恶心、呕吐、便秘、腹痛、胆绞痛;吗啡过敏症状包括皮肤瘙痒、荨麻疹、皮肤水肿、药物过敏。

1.4.5 负滴定失败 镇痛治疗中NRS评分 $<$ 3分时,把盐酸吗啡片剂量调整为75%前次剂量,如出现

NRS 评分增加, 视为负滴定失败。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析, 符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 镇痛治疗前后组内 NRS 评分、QOL 评分及 KPS 评分差异比较行配对 *t* 检验, 传统组和动态滴定组组间 NRS 评分、QOL 评分及 KPS 评分差异比较行完全随机设计两样本均数比较的 *t* 检验; 计数资料以百分比表示; 组间率的显著性差异比较采用四格表确切概率法

检验; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿盐酸吗啡片动态滴定比较

动态滴定组负滴定人数(率)较传统组多(高), 差异有统计学意义($P < 0.05$), 正滴定人数(率)两组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 2), 说明镇痛治疗中镇痛药物用量可以下调, 且不会导致后续镇痛治疗剂量异常增加。

表 2 两组患儿盐酸吗啡片动态滴定比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of dynamic titration of morphine hydrochloride tablets between the two groups[n (%)]

| 组别 | 第 1 次滴定 | | | 第 2 次滴定 | | | 第 3 次滴定 | | |
|-------------|-----------|-------------|----------|-----------|-------------|----------|-----------|-------------|----------|
| | 负滴定 | 正滴定 | 未调整 | 负滴定 | 正滴定 | 未调整 | 负滴定 | 正滴定 | 未调整 |
| 传统组(n=19) | 0 | 15(78.95) | 4(21.05) | 0 | 13(68.42) | 6(31.58) | 0 | 16(84.21) | 3(15.79) |
| 动态滴定组(n=19) | 5(26.32)* | 14(73.68)** | 0 | 6(31.58)* | 11(57.89)** | 2(10.53) | 6(31.58)* | 13(68.42)** | 0 |
| <i>P</i> | 0.02 | 0.28 | 0.05 | 0.01 | 0.21 | 0.09 | 0.01 | 0.16 | 0.11 |

注: 与传统组比较, * $P < 0.05$, ** $P > 0.05$ 。

Note: Compared with traditional group, * $P < 0.05$, ** $P > 0.05$ 。

2.2 两组患儿 NRS 评分、QOL 评分、KPS 评分比较

传统组与动态滴定组组内治疗前后 NRS 评分、QOL 评分、KPS 评分比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 两组间治疗前后 NRS 评分、QOL 评分、KPS 评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 3、表 4、表 5), 说明两种方法均可减轻肿瘤晚期患儿疼痛, 提高患儿生活质量, 增强患儿活动能力。

表 3 两组患儿 NRS 评分比较

Tab. 3 Comparison of pain scores between the two groups

| 组别 | NRS 评分 | | <i>t</i> | <i>P</i> |
|----------|------------|-------------|----------|----------|
| | 治疗前 | 治疗后 | | |
| 传统组 | 6.11±1.88 | 2.56±1.20 | 13.756 | <0.05 |
| 动态滴定组 | 5.74±1.91* | 2.53±1.17** | 14.334 | <0.05 |
| <i>t</i> | 0.602 | 0.078 | | |
| <i>P</i> | >0.05 | >0.05 | | |

注: 与传统组治疗前比较, * $P > 0.05$; 与传统组治疗后比较, ** $P > 0.05$ 。

Note: Compared with the traditional group before treatment, * $P > 0.05$; Compared with the traditional group after treatment, ** $P > 0.05$ 。

2.3 两组患儿治疗后副作用情况比较

治疗后, 动态滴定组的胃肠道副作用发生率较传统组低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 两组间其余副作用发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 6), 说明动态滴定方法可减少患儿镇痛治疗的胃肠道副作用。

表 4 两组患儿 QOL 评分比较

Table 4 Comparison of the QOL scores of patients between the two groups

| 组别 | QOL 评分/分 | | <i>t</i> | <i>P</i> |
|----------|-------------|--------------|----------|----------|
| | 治疗前 | 治疗后 | | |
| 传统组 | 33.16±9.89 | 41.58±8.00 | -6.096 | <0.05 |
| 动态滴定组 | 32.89±9.90* | 41.58±8.17** | -6.338 | <0.05 |
| <i>t</i> | 0.084 | 0.000 | | |
| <i>P</i> | >0.05 | >0.05 | | |

注: 与传统组治疗前比较, * $P > 0.05$; 与传统组治疗后比较, ** $P > 0.05$ 。

Note: Compared with the traditional group before treatment, * $P > 0.05$; Compared with the traditional group after treatment, ** $P > 0.05$ 。

表 5 两组患儿 KPS 评分比较

Tab. 5 Comparison of the KPS scores of patients between the two groups

| 组别 | KPS 评分/分 | | <i>t</i> | <i>P</i> |
|----------|--------------|---------------|----------|----------|
| | 治疗前 | 治疗后 | | |
| 传统组 | 40.00±12.91 | 60.00±17.95 | -13.077 | <0.05 |
| 动态滴定组 | 40.00±12.47* | 59.47±17.79** | -12.040 | <0.05 |
| <i>t</i> | 0.000 | 0.091 | | |
| <i>P</i> | >0.05 | >0.05 | | |

注: 与传统组治疗前比较, * $P > 0.05$; 与传统组治疗后比较, ** $P > 0.05$ 。

Note: Compared with the traditional group before treatment, * $P > 0.05$; Compared with the traditional group after treatment, ** $P > 0.05$ 。

表 6 两组患儿常见副作用发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of the common side effects between the two groups [n(%)]

| 组别 | 胃肠道症状 | 吗啡过敏症状 | 排尿困难 | 呼吸抑制 | 嗜睡 | 眩晕 | 意识模糊 | 成瘾性 |
|-------------|----------|----------|---------|---------|----------|-------|----------|-------|
| 传统组(n=19) | 6(31.58) | 3(15.79) | 1(5.26) | 1(5.26) | 3(15.79) | 0 | 2(10.53) | 0 |
| 动态滴定组(n=19) | 1(5.26) | 1(5.26) | 1(5.26) | 0 | 1(5.26) | 0 | 1(5.26) | 0 |
| t | 0.04 | 0.25 | 0.51 | 0.50 | 0.25 | 1 | 0.4 | 1 |
| P | <0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

3 讨论

本研究结果显示,动态滴定方法治疗后患者 NRS 评分降低,能达到传统滴定治疗的镇痛效果。WHO 三阶梯镇痛治疗原则是治疗肿瘤晚期患儿疼痛的基础^[3],吗啡是治疗重度癌痛的代表性药物,研究显示,包括盐酸吗啡片在内的阿片类药物对癌症晚期疼痛患儿的镇痛治疗具有重要意义^[4-5]。准确评估疼痛程度是镇痛治疗的前提。儿童较难准确描述自身疼痛的主观感受,不同年龄段患儿对疼痛的认知能力和感情表达不同。结合本研究中患者的年龄特点,我中心选择 NRS 进行疼痛评估。NRS 评分由两名医师和患儿一起进行,排除两名医师 NRS 评分差 $\geq 30\%$ 平均分的患儿,此方法可避免较大评分偏差,保证了研究的准确性。本研究采用盐酸吗啡片进行动态滴定,用盐酸吗啡缓释片或盐酸吗啡缓释片联合盐酸吗啡片进行镇痛治疗,弱化第二阶梯镇痛药物,能达到理想镇痛效果,与 Cooper 等^[6]和 Derry 等^[7]的研究结果一致。

本研究结果显示,动态滴定镇痛治疗中镇痛药物用量可以下调,且不会导致后续镇痛治疗药物量异常增加,与传统治疗更多注重根据疼痛程度增加镇痛药物剂量相比更具优势。本研究团队提出,动态滴定包括正滴定、负滴定,是实时调整镇痛药物剂量的基础。本研究创新性使用动态滴定方法,将临床经验与滴定原则相结合,根据盐酸吗啡片初始剂量、治疗后 NRS 评分决定采用正滴定还是负滴定。正滴定是通过逐渐增加盐酸吗啡片滴定量达到镇痛效果,适于疼痛控制不满意及反复爆发性疼痛患者^[8-9];负滴定是通过逐渐减少盐酸吗啡片滴定量,以最小镇痛剂量达到镇痛效果,减轻药物副作用^[4]。Liu 等^[10]研究显示,癌症疼痛治疗方案较多,应以个体化、最小剂量、最佳治疗效果进行治疗,本研究采用的动态滴定方法与其观点一致。本研究中部分患儿负滴定后维持治疗中因疼痛加剧进行了正滴定,部分患儿正滴定后维持治疗中因疼痛控制满意

进行了负滴定。可见,采用盐酸吗啡片进行动态滴定的优点在于可根据患儿疼痛程度和镇痛效果增加或减少镇痛药物治疗剂量,以最小镇痛剂量控制疼痛。本研究结果证实了动态滴定的可行性和优势,为患儿镇痛治疗提供了临床依据。

本研究结果显示,通过动态滴定方法,相当一部分患儿出现负滴定,镇痛药物用量下调。疼痛是非愉快的感觉体验和情感体验,常伴随消极情绪。疼痛可由创伤、细菌或病毒感染、代谢病损伤、外科手术等引起。在治疗过程中,患儿疼痛阈值提高,机体对外力刺激的最大承受能力增强,可感觉疼痛减轻。疼痛阈值提高是身体的正常调节机制,是合理的、有益的调节。在疾病发展过程中,疼痛减轻与癌细胞扩散、炎症减轻、肿瘤坏死液化减轻压迫和牵拉有关。患者癌细胞扩散导致神经坏死,可阻断或减轻痛觉传导。肿瘤组织坏死、液化、吸收导致炎症性损伤减轻,对周围组织的压迫牵拉减轻,从而减轻疼痛感觉。可见,部分患儿在疾病发展过程中可以减少镇痛药物剂量,而负滴定是减少镇痛药物剂量可行、有效的方法。

本研究结果显示,两种方法治疗后均可减轻肿瘤晚期患儿的疼痛,提高患儿生活质量,增强患儿活动能力。镇痛治疗后,患儿 QOL 评分提高,与 Nakatani 等^[4]研究结果一致。在给予患者充分镇痛的同时告知其病情,可显著提高 QOL^[11]。镇痛治疗后,患儿 KPS 评分提高,与 Haggmann 等^[3]研究结果一致。但患儿为肿瘤晚期,因原发疾病的存在,肿瘤对躯体和功能造成的损害无法恢复,故疼痛可控制,但 QOL 评分、KPS 评分提高有限。由此可见,采用盐酸吗啡片进行动态滴定治疗肿瘤晚期患儿有效,治疗后患儿疼痛减轻,生活质量得到提高,活动能力有所增强。

本研究结果显示,动态滴定较传统方法可减少患儿镇痛治疗中的胃肠道副作用,提高患儿对盐酸吗啡缓释片和(或)盐酸吗啡片的耐受性。阿片类药物是癌痛治疗的支柱,患者和医师对吗啡无恐

惧,才能达到理想的镇痛效果。医师需要实时评估患儿疼痛,动态滴定,评估出最适合患儿的镇痛治疗药物及剂量^[12-13]。第三阶梯药物镇痛治疗效果显著,但副作用相对较多。研究显示,镇痛治疗需要及时处理伴随症状及镇痛药物副作用,如呕吐、恶心、便秘、腹泻等,以提高患者对盐酸吗啡缓释片和(或)盐酸吗啡片镇痛治疗的耐受性,从而提高其生存质量^[3, 14-17]。可见,动态滴定更适用于此类患者。两种方法的成瘾性无差别,不排除因研究对象均为肿瘤晚期患者,观察时间有限。

本研究以盐酸吗啡片为滴定药物,对年龄为 8~14 岁肿瘤晚期疼痛患儿进行滴定,采用动态滴定方法进行镇痛药物剂量评估,能达到良好的治疗效果。但动态滴定仅仅是一种方法,临床实践中可换用其它药物进行滴定,也可用此方法对更小的儿童或者成人进行滴定。我中心从 2007 年开始至今用此方法对所有年龄段的患者进行滴定,指导镇痛治疗,取得了满意的效果。滴定后进行镇痛治疗时可等效换为芬太尼透皮贴剂、盐酸羟考酮控释片、盐酸吗啡缓释片、硫酸吗啡缓释片等治疗^[18]。患儿镇痛治疗效果不佳时,需进行全面再评估^[14, 19-20],分析疼痛原因与患儿心理因素,在动态滴定时机进行动态滴定,调整镇痛治疗方案。

综上所述,盐酸吗啡片动态滴定方法具有可行性,和传统治疗方法一样能减轻肿瘤晚期患儿的疼痛,提高患儿生活质量,增强患儿活动能力。动态滴定方法可根据患儿疼痛程度增加或减少镇痛药物剂量,且剂量减少不会导致后续镇痛治疗药物量异常增加,还可减少患儿镇痛治疗中的胃肠道副作用。动态滴定方法强调个体化治疗,能改善肿瘤晚期患儿的镇痛效果,减少镇痛药物副作用。镇痛药物调整方式灵活,特别适合宁养院或门诊应用。该方法为镇痛治疗中镇痛药物减量提供了临床参考依据,值得借鉴和推广。因疾病发病率原因,本研究样本量偏小,下一步将进行多中心、大样本、更宽年龄段的研究。

参考文献

[1] BOUHASSIRA 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. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000895.
[2] HAUMANN J, JOOSTEN E B A, EVERDINGEN M H J V D B. Pain prevalence in cancer patients: status quo or opportunities for improvement? [J]. *Curr Opin Support Palliat Care*,

2017, 11(2): 99-104. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000261.
[3] HAGMANN C, CRAMER A, KESTENBAUM A, et al. Evidence-based palliative care approaches to non-pain physical symptom management in cancer patients [J]. *Semin Oncol Nurs*, 2018, 34(3): 227-240. DOI: 10.1016/j.soncn.2018.06.004.
[4] NAKATANI T. Opioid therapy and management of side effects associated with opioids [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2017, 44(4): 294-297.
[5] CANDIDO K D, KUSPER T M, KNEZEVIC N N. New cancer pain treatment options [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2017, 21(2): 12. DOI: 10.1007/s11916-017-0613-0.
[6] COOPER T E, HEATHCOTE L C, ANDERSON B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer-related pain in children and adolescents [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 7(7): CD012563. DOI: 10.1002/14651858.CD012563.pub2.
[7] DERRY S, WIFFEN P J, MOORE R A, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 7(7): CD012638. DOI: 10.1002/14651858.CD012638.pub2.
[8] DAENINCK P, GAGNON B, GALLAGHER R, et al. Canadian recommendations for the management of breakthrough cancer pain [J]. *Curr Oncol*, 2016, 23(2): 96-108. DOI: 10.3747/co.23.2865.
[9] 张元, 夏中元, 苏娃婷, 等. 癌症爆发性疼痛管理新进展[J]. *癌症进展*, 2016, 14(2): 121-125. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2016.14.02.08
[10] LIU W C, ZHENG Z X, TAN K H, et al. Multidimensional treatment of cancer pain [J]. *Curr Oncol Rep*, 2017, 19(2): 10. DOI: 10.1007/s11912-017-0570-0.
[11] 封在李, 张宗艳, 尹梅香, 等. 病情知晓对强阿片类药物止痛的肿瘤患者生活质量影响的临床观察[J]. *肿瘤药学*, 2014, 4(1): 59-61. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2014.012
[12] REIS-PINA P, LAWLOR P G, BARBOSA A. Cancer-related pain management and the optimal use of opioids [J]. *Acta Med Port*, 2015, 28(3): 376-381. DOI: 10.20344/amp.5801.
[13] CORLI O, FLORIANI I, ROBERTO A, et al. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(6): 1107-1115. DOI: 10.1093/annonc/mdw097.
[14] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会(CRPC) 难治性癌痛学组. 难治性癌痛专家共识(2017年版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(16): 787-793. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.16.714
[15] BAO Y J, GAO Y B, HOU W, et al. Engagement of signaling pathways of protease-activated receptor 2 and μ -opioid receptor in bone cancer pain and morphine tolerance [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(6): 1475-1483. DOI: 10.1002/ijc.29497.
[16] JIANG Z M, WU S Y, WU X J, et al. Blocking mammalian target of rapamycin alleviates bone cancer pain and morphine tolerance via μ -opioid receptor [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(8): 2013-2020. DOI: 10.1002/ijc.29927.
[17] LU F, SONG L, XIE T, et al. Current status of malignant neuropathic pain in Chinese patients with cancer: report of a hospital-based investigation of prevalence, etiology, assessment, and treatment [J]. *Pain Pract*, 2017, 17(1): 88-98. DOI: 10.1111/papr.12422.

- [18] 李秋萍, 郑礼平, 王卫, 等. 两种不同镇痛药物缓释片对中、重度癌痛患者镇痛效应和不良反应的影响[J]. 肿瘤药学, 2018, 8(1): 101-103. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-1264.2018.01.23
- [19] AFSHARIMANI B, KINDL K, GOOD P, et al. Pharmacological options for the management of refractory cancer pain—what is the evidence? [J]. Support Care Cancer, 2015, 23(5): 1473-1481. DOI: 10.1007/s00520-015-2678-9.
- [20] VAYNE-BOSSERT P, AFSHARIMANI B, GOOD P, et al. Interventional options for the management of refractory cancer pain—what is the evidence? [J]. Support Care Cancer, 2016,

24(3): 1429-1438. DOI: 10.1007/s00520-015-3047-4.

校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 封在李, 卢家强, 郭宏, 等. 盐酸吗啡片动态滴定方法在肿瘤晚期患儿中的临床研究[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(1): 80-86. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.13.

Cite this article as: FENG Zaili, LU Jiaqiang, GUO Hong, et al. Clinical study of dynamic titration of morphine hydrochloride tablets for children with advanced tumors[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2024, 14(1): 80-86. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.13.