

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.22.009

文章编号: 1005-8982 (2018) 22-0049-05

新进展研究 · 论著

## 医用臭氧配合羟考酮缓释剂治疗中重度癌痛的 临床观察 \*

李泓锡, 姚鹏

(中国医科大学附属盛京医院 疼痛科, 辽宁 沈阳 110004)

**摘要: 目的** 观察医用臭氧配合羟考酮缓释剂治疗中重度癌痛时, 对患者疼痛缓解、精神状态、安全性及生活质量的影响。**方法** 选取癌痛患者 80 例, 随机分为联合组和羟考酮组, 每组 40 例, 联合组给予羟考酮缓释剂联合医用臭氧治疗, 羟考酮组单纯给予羟考酮缓释剂治疗。记录治疗前、治疗后 2 周、出院后 1 个月的疼痛评分、抑郁评分、生活质量、用药量及不良反应情况。**结果** 治疗后两组患者疼痛评分比较差异无统计学意义, 均控制良好。治疗后 2 周、出院后 1 个月两组羟考酮缓释剂及吗啡用药量比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 联合组均小于羟考酮组; 治疗后 2 周、出院后 1 个月联合组患者生活质量、抑郁情况改善更明显; 两组患者均无严重并发症发生, 两组恶心呕吐、嗜睡、瘙痒的不良反应发生率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 羟考酮组高于联合组。**结论** 医用臭氧配合羟考酮缓释剂治疗中重度癌痛, 可改善患者情绪及生活质量, 减少阿片类药物用量并且无明显并发症, 建议临床应用。

**关键词:** 臭氧; 羟考酮缓释剂; 癌痛; 生活质量

**中图分类号:** R730.5

**文献标识码:** A

## Clinical efficacy of medical ozone combined with slow-release oxycodone hydrochloride in treatment of moderate to severe cancer pain\*

Hong-xi Li, Peng Yao

(Department of Pain Management, Shengjing Hospital of China Medical University,  
Shenyang, Liaoning 110004, China)

**Abstract: Objective** To observe the effect of medical ozone combined with slow-release oxycodone hydrochloride on pain relief, mental state, safety and quality of life in the patients with moderate to severe cancer pain. **Methods** Eighty cancer patients were randomly divided into two groups with 40 cases in each group. The patients in the combined group received medical ozone combined with slow-release oxycodone, and the patients in the Oxycontin group only received slow-release oxycodone. Pain score, depression score, quality of life, drug dosage and adverse reactions before treatment, 2 weeks after treatment and 1 month after discharge were recorded. **Results** After treatment, the pain of the two groups were well controlled and had no significant difference. After 2 weeks of treatment and 1 month after discharge, the drug dosage of the combined group was lower than that of the Oxycontin group ( $P < 0.05$ ). After 2 weeks of treatment and 1 month after discharge, the quality of life and depression of the combined group were significantly improved compared to the Oxycontin group ( $P < 0.05$ ). There was no serious complication in the two groups. The incidences of nausea and vomiting, drowsiness and pruritus were higher in the

收稿日期: 2017-12-14

\* 基金项目: 辽宁省自然科学基金 (No: 20170541032)

[通信作者] 姚鹏, E-mail: yaopeng908@163.com; Tel: 18940255566

Oxycontin group than in the combined group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** In the treatment of moderate to severe cancer pain, medical ozone combined with slow-release oxycodone, can significantly improve the mood and quality of life of the patients, reduce the dosage of opioids and has no obvious complications. It is recommended to be used in clinic.

**Keywords:** ozone; slow-release oxycodone; cancer pain; quality of life

肿瘤的发病率逐年上升,全世界每年新发病例超过 1 000 万。疼痛是患者最常见、最恐惧的症状之一,引起或加重患者的焦虑、抑郁、愤怒等情绪,严重影响患者日常活动、自理能力、交往能力及整体生活质量,使患者身体和心理遭受双重打击<sup>[1]</sup>。统计显示,89.1% 的肿瘤患者存在焦虑症状,其中的 68% 存在中重度疼痛<sup>[2-3]</sup>。吗啡及羟考酮缓释剂等阿片类药物常规用于治疗中重度癌痛,但由于其耐受性、呼吸抑制等诸多不良反应,限制了阿片类药物的使用。因此,如何更好地缓解癌痛并且减少相关副作用是临床医生需要解决的问题。医用臭氧具有抗炎、镇痛、强氧化等作用,在疼痛治疗中广泛应用<sup>[4]</sup>。杨继群等<sup>[5]</sup>的研究表明三氧血回输治疗可提高晚期肿瘤患者的生活质量。本文旨在研究医用臭氧联合羟考酮缓释剂治疗中重度癌痛的临床效果及对患者精神状态、生活质量的影响,指导临床应用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2014 年 7 月-2016 年 8 月中国医科大学附属盛京医院疼痛科收治的 80 例癌痛患者为研究对象。入选标准:①所有患者经影像学或者病理诊断为恶性肿瘤患者;②数字评价量表(numerical rating scale, NRS)  $\geq 5$  分。③疼痛时间  $>3$  个月的慢性癌痛患者。排除标准:①不能口服药物及恶病质患者;②阿片类药物过敏及滥用者;③严重全身系统疾病、肝肾功能严重异常和精神疾病不能配合者;④医用臭氧禁忌者:甲状腺功能亢进、6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺陷症;⑤凝血功能障碍或血小板异常有自发出血倾向;⑥年龄  $<80$  岁或  $>20$  岁;⑦妊娠患者。采用随机对照方法,分为联合组和羟考酮组,每组 40 例,联合组给予医用臭氧联合羟考酮缓释剂治疗,羟考酮组单纯给予羟考酮缓释剂治疗。经医院伦理委员会批准,签署知情同意书。

### 1.2 治疗方法

医用臭氧治疗方法:采用自体血回输技术,患者仰卧位,抽出患者肘部静脉血 100 ml,然后与 100 ml

浓度为 47 mg/ml 的医用臭氧混合均匀后回输至患者体内,治疗 1 次/d,共 10 次。

**1.2.1 羟考酮缓释剂镇痛方法** 非阿片类药物耐受患者羟考酮缓释剂起始剂量为 10 mg;阿片类药物耐受的将药物等量换算后增加 10% 作为初始剂量,12 h 口服 1 次。爆发痛处理:给予口服盐酸吗啡片,剂量为 24 h 使用的阿片类药物换算成吗啡口服用量的 25%。第 2 天羟考酮缓释剂剂量根据前 1 天阿片类药物总量及 NRS 评分调整:NRS  $\geq 7$  分,剂量增加 50% ~ 100%;NRS  $\geq 4$  分,剂量增加 25% ~ 50%;NRS  $\leq 3$  分,维持原有剂量。经过 2 ~ 3 d 滴定后将疼痛控制在 NRS  $\leq 3$  分,爆发痛次数  $<3$  次。

**1.2.2 记录指标与处理** 记录两组治疗前、治疗后 2 周、出院 1 个月的 NRS 评分、抑郁评分、生活质量评分、羟考酮缓释剂及吗啡剂量。记录治疗过程中出现的各种不良反应并给予对症处理。

### 1.3 观察指标与评价标准

NRS 评分方法:用 0 ~ 10 共 11 个点来描述疼痛强度。0 为无痛,10 为最剧烈的疼痛。

抑郁评分使用抑郁自评量表(self-rating depressive scale, SDS):53 ~ 62 分为轻度抑郁,63 ~ 72 分为中度抑郁, $>72$  分为重度抑郁。

生活质量评分采用健康调查简表(the MOS item short from health survey, SF-36)来评估患者的生活质量,SF-36 包括 36 个条目和 8 个维度,通过计算得出生理总分(physical component summary, PCS)和心理总分(mental component summary, MCS)数值。PCS 为生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康 4 个维度的平均值;MCS 为生命活力、社会功能、情感职能、心理健康 4 个维度的平均值。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验,两组数据多时间比较采用重复测量设计的方差分析,计数资料用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

两组患者的性别、年龄及疼痛持续时间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组 NRS 评分及抑郁评分比较

两组 NRS 评分比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间评分有差异 ( $F = 996.106, P = 0.000$ ); ②两组评分无差异 ( $F = 1.201, P = 0.276$ ); ③两组评分变化趋势无差异 ( $F = 1.953, P = 0.145$ )。两组抑郁评分比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间评分有差异 ( $F = 70.185, P = 0.000$ ); ②两组评分有差异 ( $F = 6.278, P = 0.014$ ); ③两组评分变化趋势无差异 ( $F = 4.754, P = 0.100$ )。见表 2。

### 2.3 两组患者生活质量评分情况

两组 PCS 评分比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间评分有差异 ( $F = 451.896, P = 0.000$ ); ②两组评分有差异 ( $F = 19.603, P = 0.000$ ); ③两组评分变化趋势有差异 ( $F = 13.014, P = 0.000$ )。两组 MCS 评分比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间评分有差异 ( $F = 294.452, P = 0.000$ ); ②两组评分有差异 ( $F = 15.190, P = 0.000$ ); ③两组评分变化趋势有差异 ( $F = 6.120, P = 0.003$ )。见表 3。

### 2.4 两组患者药物用量比较

两组羟考酮缓释剂用量比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间的用量有差异 ( $F = 60.074, P = 0.000$ ); ②两组用量无差异 ( $F = 3.015, P = 0.086$ ); ③两组用量变化趋势无差异 ( $F = 2.419, P = 0.092$ )。两组吗啡用量比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间的用量有差异 ( $F = 9.715, P = 0.000$ ); ②两组用量无差异 ( $F = 2.147, P = 0.147$ ); ③两组用量变化趋势有差异 ( $F = 10.019, P = 0.000$ )。见表 4。

### 2.5 两组患者不良反应情况

两组患者治疗期间均未出现严重不良反应, 出现不良反应患者给予对症治疗。两组患者发生恶心呕吐、嗜睡及瘙痒不良反应比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 联合组少于羟考酮组。联合组患者在臭氧自体血回输过程中发生恶心 1 例, 头晕、冷汗 1 例, 休息后缓解。见表 5。

表 1 一般资料比较 ( $n = 40$ )

组别	男 / 女 / 例	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	疼痛持续时间 / (月, $\bar{x} \pm s$ )
联合组	23/17	57.33 $\pm$ 8.65	14.80 $\pm$ 5.23
羟考酮组	22/18	57.75 $\pm$ 7.55	14.30 $\pm$ 5.91
$\chi^2/t$ 值	0.051	-0.230	0.400
$P$ 值	0.822	0.816	0.690

表 2 NRS 评分及抑郁评分比较 ( $n = 40, \bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗后 2 周	出院 1 个月
NRS 评分			
联合组	6.75 $\pm$ 1.06	2.05 $\pm$ 0.78	1.73 $\pm$ 0.68
羟考酮组	6.63 $\pm$ 1.13	2.33 $\pm$ 0.76	2.03 $\pm$ 0.73
抑郁评分			
联合组	65.90 $\pm$ 7.79	54.43 $\pm$ 5.90 <sup>†</sup>	51.73 $\pm$ 5.96 <sup>†</sup>
羟考酮组	64.63 $\pm$ 7.22	58.65 $\pm$ 6.81	55.78 $\pm$ 6.23

注: † 与羟考酮组比较,  $P < 0.05$

表 3 生活质量评分比较 ( $n = 40, \bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗后 2 周	出院 1 个月
PCS 评分			
联合组	34.28 $\pm$ 9.49	66.70 $\pm$ 7.52 <sup>†</sup>	74.70 $\pm$ 6.69 <sup>†</sup>
羟考酮组	36.79 $\pm$ 9.10	60.07 $\pm$ 6.43	65.35 $\pm$ 6.72
MCS 评分			
联合组	37.46 $\pm$ 10.70	64.85 $\pm$ 7.15 <sup>†</sup>	71.23 $\pm$ 5.67 <sup>†</sup>
羟考酮组	38.13 $\pm$ 11.17	59.74 $\pm$ 6.92	62.96 $\pm$ 6.30

注: † 与羟考酮组比较,  $P < 0.05$

表 4 镇痛药物用量比较 ( $n = 40, \bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗后 2 周	出院 1 个月
羟考酮缓释剂 /mg			
联合组	57.50 $\pm$ 15.15	62.50 $\pm$ 13.73 <sup>†</sup>	67.50 $\pm$ 14.81 <sup>†</sup>
羟考酮组	60.00 $\pm$ 17.54	69.00 $\pm$ 13.55	74.50 $\pm$ 14.31
吗啡 /mg			
联合组	34.63 $\pm$ 11.79	28.63 $\pm$ 9.13 <sup>†</sup>	32.88 $\pm$ 12.03 <sup>†</sup>
羟考酮组	32.13 $\pm$ 10.06	34.00 $\pm$ 9.82	39.38 $\pm$ 13.17

注: † 与羟考酮组比较,  $P < 0.05$

表 5 不良反应比较 [n=40, 例 (%) ]

组别	恶心呕吐	嗜睡	瘙痒	便秘	尿潴留
联合组	4 (10) <sup>†</sup>	5 (12.5) <sup>†</sup>	3 (7.5) <sup>†</sup>	12 (30)	3 (7.5)
羟考酮组	11 (27.5)	13 (32.5)	10 (25)	15 (37.5)	5 (12.5)
$\chi^2$ 值	4.021	4.588	4.501	0.503	0.556
P 值	0.045	0.032	0.034	0.478	0.456

注: † 与羟考酮组比较,  $P < 0.05$

### 3 讨论

癌痛是一种混合性疼痛, 机制复杂, 包括外周及中枢的神经敏化、局部微环境改变及肿瘤自身的作用等。中重度癌痛的药物治疗主要为阿片类药物, 以口服为主, 常见的不良反应包括恶心呕吐、瘙痒、便秘等。目前国际上推荐癌痛治疗使用联合多模式镇痛, 即联合使用作用机制不同的药物或治疗方法, 减低每种药物的剂量, 相对降低药物不良反应, 提高镇痛效果<sup>[6]</sup>。本研究将医用臭氧联合奥施康定用于治疗中重度癌痛, 结果显示医用臭氧能够减少阿片类药物的用量及相关副作用, 改善患者的精神状态和生活质量。

本研究选用羟考酮缓释剂镇痛的原因为: ①羟考酮缓释剂分为 38% 即释部分和 62% 缓释部分, 因而能在 1h 内迅速起效, 又能 12 h 持续镇痛。符合国际指南推荐的要求; ②羟考酮口服生物利用度为 87%, 个体差异小。镇痛强度较强, 为吗啡的 2 倍; ③羟考酮缓释剂易于滴定, SALZMAN 等<sup>[7]</sup> 研究认为, 羟考酮缓释片在慢性中重度疼痛的滴定治疗中与即释片没有明显差别, 两者均具有良好的镇痛作用; ④与其他药物联合应用不存在明显配伍禁忌<sup>[8]</sup>。本研究的观察结果也显示羟考酮缓释剂可以很好的控制中重度癌痛, 并改善患者焦虑、抑郁情绪, 与以往研究报道一致<sup>[9-10]</sup>。

臭氧也称三氧, 被广泛的用于临床治疗, 具有氧化和氧饱和作用; 激活糖的磷酸戊糖旁路, 增加红细胞内三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)、2, 3 二磷酸甘油酸含量, 增加还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 生成, 从而增加组织氧供和维持红细胞膜的完整性; 可以发挥免疫激活和免疫调节作用; 激活抗氧化酶, 清除过多的自由基和过氧化物, 减少对人体的损害<sup>[11]</sup>。

本研究结果显示, 臭氧的应用减少镇痛药物用量, 减少药物相关副作用, 考虑与以下因素有关: ①抗炎作用: 臭氧抑制炎症因子释放, 抑制前列腺素、缓激肽及致痛复合物的合成与释放; 扩张血管, 改善血液

循环, 提高局部氧浓度; 诱导抗氧化酶, 中和反应氧化产物发挥抗炎作用。②刺激血管内皮细胞释放 NO, 激活内源性阿片肽水平, 产生镇痛作用。③氧自由基在外周及脊髓均有致痛作用, 臭氧通过清除氧自由基起到镇痛作用。④减轻肿瘤治疗过程中的副作用, 增强机体抗肿瘤功能并能够抑制肿瘤的复发和转移, 减轻肿瘤本身导致的疼痛<sup>[12]</sup>。赵铭等<sup>[13]</sup> 的研究也得出臭氧能够有效抑制神经病理性疼痛。SF36 表格广泛的用于评估患者的心理及躯体状态, 被认为可以很好地体现患者的生活质量及焦虑、抑郁情况, 本研究显示臭氧能够明显改善患者的生活质量及抑郁状态, 与相关研究报道结论一致<sup>[14]</sup>。考虑与臭氧提高患者免疫力、加快新陈代谢、疼痛减轻、不适感减轻、精神状态改善等有关。

医用臭氧的副作用为十万分之七, 臭氧在临床应用中的浓度为 30 ~ 50 mg/ml, 无致残、死亡的病例报道<sup>[15-17]</sup>。本研究选择 47 mg/ml 浓度的臭氧进行自体血回输治疗, 40 例患者均未出现明显不良反应, 仅有 2 例患者分别出现恶心、头晕和出冷汗反应, 考虑与患者自身身体素质欠佳有关, 休息后缓解。在臭氧治疗过程中, 血液回输速度不能过快, 回输时间 30 min 左右, 并且在治疗中密切观察患者的反应, 及时发现问题, 掌握好三氧自体回输的适应证和禁忌证, 这样能更好地避免或者降低不良反应的发生。

医用臭氧配合羟考酮缓释剂治疗中重度癌痛, 能够减少阿片类药物用量及相关副作用, 无严重不良反应发生, 明显改善患者抑郁状态和生活质量, 在癌痛的治疗领域值得推广。

### 参 考 文 献:

- [1] 刘思同, 翟志超, 左明明, 等. 非阿片类镇痛药物在癌痛中的应用 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(3): 223-227.
- [2] GOO A J, SONG Y M, SHIN J, et al. Factors associated with depression assessed by the patient health questionnaire-2 in long-term cancer survivors[J]. Korean J Fam Med, 2016, 37(4): 228-

- 234.
- [3] SCHERRER J F, SALA S J, SULIVAN M D, et al. The influence of prescription opioid use duration and dose on development of treatment resistant depression[J]. *Prev Med*, 2016, 91: 110-116.
- [4] 张成, 郭学军. 医用臭氧在疼痛治疗中的研究进展 [J]. *临床医药文献杂志*, 2016, 3(12): 2445, 2448.
- [5] 杨继群, 付海燕, 张洁, 等. 三氧自血回输对晚期肿瘤患者生活质量影响的临床研究 [J]. *中国老年保健医学*, 2016, 14(2): 33-35.
- [6] 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(5): 522-526.
- [7] SALZMAN R T, ROBERTS M S, WILD J, et al. Can a controlled-release oral dose form of oxycodone be used as readily as an immediate-release form for the purpose of titrating to stable pain control?[J]. *J Pain Symptom Manage*, 1999, 18(4): 271-279.
- [8] 王以华. 奥施康定治疗中重度癌性疼痛的疗效与不良反应 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(1): 133-135.
- [9] 龚黎燕, 孔祥鸣, 裘友好. 盐酸羟考酮缓释片联合吗啡片滴定中重度癌痛的临床观察 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2014, 20(7): 481-485.
- [10] 李小梅, 肖文华, 焦顺昌, 等. 一项癌痛患者焦虑抑郁的回顾性队列研究 [J]. 2016, 22(5): 354-359.
- [11] 尹常宝. 医用臭氧在临床疼痛中的应用 [J]. *中国康复医学杂志*, 2007, 22(1): 90-93.
- [12] 张涛, 叶惠贞, 梁兆然. 恶性肿瘤的三氧治疗 [J]. *中国医学创新*, 2010, 7(30): 185-187.
- [13] 赵铭, 王喜连, 旷昕. 臭氧化生理盐水对神经病理性疼痛的影响 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(7): 519-522.
- [14] 张绍波, 杨小龙, 黄恒, 等. 医用臭氧自体血回输疗法治疗带状疱疹后神经痛 40 例临床报道 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(9): 716-718.
- [15] 张玉红, 张永红, 肖春才, 等. 神经阻滞联合臭氧治疗带状疱疹的疗效观察 [J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(7): 62-64.
- [16] 陈卫巧, 杜国平. 医用臭氧安全性的研究进展 [J]. *中国医学创新*, 2015, 12(1): 147-149.
- [17] FORT N M, AICHMAIR A, MILLERA O, et al. L5-S1 achromobacterxylooxidans infection secondary to oxygen-ozone therapy for the treatment of lumbosacral disc herniation: a case report and review of the literature[J]. *Spine*, 2014, 39(6): 413-416.

(张蕾 编辑)