

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.18.011  
文章编号: 1005-8982 (2019) 18-0058-05

## 米氮平联合芬太尼透皮贴治疗癌痛 伴抑郁状态的临床疗效\*

洪涛, 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** 探讨米氮平联合芬太尼透皮贴治疗癌痛伴抑郁状态患者的临床疗效。**方法** 选取2017年1月—2018年1月中国医科大学附属盛京医院疼痛科收治的癌痛伴抑郁状态患者96例, 随机分成治疗组46例, 对照组50例, 治疗组给予芬太尼透皮贴联合米氮平15 mg睡前口服, 1次/d; 对照组仅给予芬太尼透皮贴剂镇痛治疗。分别记录治疗前、治疗1周及治疗1个月疼痛数字评分法后(NRS)评分、芬太尼透皮贴剂量及吗啡补救镇痛药物剂量的变化。**结果** 不同时间点的NRS评分及吗啡突发痛需求剂量比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者NRS评分、芬太尼需求剂量及吗啡突发痛需求剂量比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 两组患者的芬太尼、吗啡突发痛需求剂量变化趋势比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗1个月后, 两组HAMD评分较治疗前下降( $P < 0.05$ ); 治疗组HAMD评分较对照组下降( $P < 0.05$ )。**结论** 米氮平联合芬太尼透皮贴治疗癌痛抑郁状态患者可显著缓解患者疼痛, 与单纯使用芬太尼透皮贴相比, 需要更少的芬太尼贴剂量及吗啡补救镇痛药物剂量, 不仅延缓了吗啡药物耐药性出现, 还提高了患者镇痛满意度及依从性。

**关键字:** 肿瘤; 抑郁症; 疼痛

**中图分类号:** R587.1

**文献标识码:** A

## Changes of transdermal fentanyl dose and morphine dose for burst pain in the patients with cancer pain and depression state treated with mirtazapine\*

Tao Hong, Peng Yao

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

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of mirtazapine combined with transdermal fentanyl in the patients with cancer pain and depression state. **Methods** ninety-six patients with cancer pain and depression state were selected, then randomly divided into treatment group (transdermal fentanyl combined with mirtazapine 15mg,  $n = 46$ ) and control group (transdermal fentanyl,  $n = 50$ ). numeric rating scale (NRS), transdermal fentanyl dose, morphine dose for burst pain and side effects were evaluated before treatment, 1 week and 1 month after treatment. **Results** There was a difference in NRS score and morphine dosage for burst pain at different time point ( $P < 0.05$ ). There was no difference in the NRS, transdermal fentanyl dose and morphine dosage for burst pain between the treatment group and control group ( $P > 0.05$ ). There was a difference in the trend of transdermal fentanyl dose and morphine dosage for burst pain in the treatment group and control group ( $P < 0.05$ ). The HAMD score

收稿日期: 2019-03-11

\* 基金项目: 辽宁省自然科学基金 (No: 20170541032)

of both groups decreased after treatment, which were more significant in the treatment group than that in control group one month after treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Mirtazapine combined with transdermal fentanyl is more effective in patients with cancer pain and depression state. Compared with using transdermal fentanyl only, combined therapy is helpful for reducing the dose of opioids, delaying the time of drug resistance and improving patient's satisfaction and compliance.

**Keywords:** neoplasms; depression; pain

癌症患者经历长期慢性疼痛及夜间突发性疼痛的折磨, 导致情绪低落, 夜间有效睡眠时间显著减少。据统计, 58% 癌症患者存在不同程度的抑郁状态, 其中约 68% 患者正经历癌性疼痛<sup>[1]</sup>。芬太尼透皮贴经皮肤吸收, 可产生稳定释放的阿片类药物浓度, 镇痛效果显著且恶心、呕吐出现率低<sup>[2]</sup>。米氮平是去甲肾上腺素和特异性 5-羟色胺能抗抑郁药物, 除抗抑郁作用之外, 可以促进患者睡眠, 增加患者体重及进食量, 抑制恶心呕吐出现的概率。本文采用米氮平联合芬太尼透皮贴治疗癌痛伴抑郁状态患者, 并与单用芬太尼透皮贴治疗进行比较, 全面评估其临床疗效和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般材料

选取 2017 年 1 月—2018 年 1 月中国医科大学附属盛京医院疼痛科收治 100 例抑郁状态癌性疼痛患者作为研究对象, 均由本院心理科门诊医生协助诊断。患者随机分成治疗组 46 例, 对照组 50 例。纳入标准: ①由心理科医生确定为抑郁状态的癌痛患者; ②出现剧烈疼痛时间 >2 个月; ③入组前 24 h 使用阿片类药物镇痛, 平均疼痛数字评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分  $\geq 5$  分; ④年龄 <18 岁, 可配合完成各项评分; ⑤入组前无恶心、呕吐、头晕、便秘及尿潴留等情况; ⑥无阿片类药物过敏及滥用。排除标准: ①妊娠或哺乳期妇女; ②肝、肾功能异常; ③合并严重心衰、呼衰或其他严重疾病者; ④入组前接受过抗抑郁治疗或心理治疗者; ⑤曾患有抑郁状态及器质性精神障碍。本研究为随机对照试验研究, 经本院伦理委员会批准, 纳入患者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

使用阿片类药物包括盐酸吗啡片、盐酸羟考酮缓释片及芬太尼透皮贴等控制疼痛者, 入组后使用芬太尼透皮贴更替所有患者使用的阿片类药物。镇痛药量变化: 芬太尼透皮贴 (西安杨森制药公司) 每 72 h 更换, 使用方法及剂量按说明书进行, 治疗前初始剂量滴定

或更替选择  $25 \mu\text{g/h}$  剂型 (相当于 60 mg/d 口服吗啡标准)。根据患者疼痛 NRS 评分更改剂量, NRS 评分 >4 分, 增加 1/4 剂量; 突发性疼痛次数 >3 次, 剂量增加的幅度为  $25 \mu\text{g/h}$ 。NRS 评分 <3 分, 减少 1/4 剂量, 如 NRS 评分 >4 分, 恢复原镇痛剂量。突发性疼痛时临时给予相当于 25% ~ 100% 芬太尼透皮贴剂量的盐酸吗啡片镇痛治疗。如 NRS 评分  $\geq 7$  分, 给予原剂量 100% 的盐酸吗啡片; 如 NRS 评分  $\geq 4$  分, 给予原剂量 100% 的盐酸吗啡片进行镇痛治疗。

治疗组给予芬太尼透皮贴联合米氮平 7.5 mg, 睡前口服, 1 次/d, 第 4 天米氮平增加至 15 mg; 对照组仅给予芬太尼透皮贴镇痛治疗。

### 1.3 疗效判断

患者用 NRS 评分来描述疼痛强度, 0 ~ 10 共 11 个点, 0 为无痛, 10 为最剧烈的疼痛, 中间表示不同程度的疼痛。患者根据自我感觉在横线上选择一点表示疼痛强度。记录两组患者治疗前、治疗后第 1 周及 1 个月时的 NRS 评分。

记录两组治疗前、治疗后第 1 周及 1 个月时芬太尼透皮贴剂量及吗啡补救镇痛药物剂量的变化。观察两组药物使用后出现的不良反应, 如恶心、呕吐、便秘、头晕、嗜睡、呼吸困难、皮肤瘙痒、尿潴留、口干及心血管不良反应等。

采用汉密尔顿抑郁量表 (hamilton depression scale, HAMD) 评估两组患者抑郁程度及经药物治疗后抑郁症状改善情况, 满分 17 分。总分  $\leq 7$  分为正常; 8 ~ 17 分可能轻度抑郁症; 18 ~ 24 分可能中度抑郁症;  $\geq 25$  分可能重度抑郁。由本院心理科医师分别于治疗前及治疗后 1 个月进行评分并记录分值。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 13.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用  $t$  检验或重复测量设计的方差分析; 计数资料以率 (%) 或构成比表示, 比较用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。见表 1。

### 2.2 两组患者 NRS 评分比较

治疗组患者治疗前、1 周及治疗后 1 个月的 NRS

评分分别为 ( $6.33 \pm 1.70$ )、( $2.41 \pm 0.80$ )和( $2.24 \pm 0.71$ )分, 对照组患者分别为 ( $6.48 \pm 1.20$ )、( $2.46 \pm 0.95$ )和 ( $2.56 \pm 0.70$ )分, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 NRS 评分比较, 差异有统计学意义 ( $F=440.824, P=0.000$ ); ②两组患者 NRS 评分比较, 差异无统计学意义 ( $F=1.956, P=0.165$ ); ③两组患者 NRS 评分变化趋势比较, 差异无统计学意

表 1 两组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	病程/(月, $\bar{x} \pm s$ )	治疗前 NRS 评分/( $\bar{x} \pm s$ )
治疗组	46	22/24	$60.35 \pm 9.03$	$5.28 \pm 2.32$	$6.33 \pm 1.70$
对照组	50	21/29	$61.64 \pm 10.22$	$4.86 \pm 2.08$	$6.48 \pm 1.20$
$t/\chi^2$ 值		0.329	0.654	0.942	0.266
<i>P</i> 值		0.566	0.514	0.349	0.607

义 ( $F=0.397, P=0.638$ )。

### 2.3 两组患者芬太尼透皮贴需求剂量变化比较

治疗组患者治疗前、治疗后 1 周及 1 个月的芬太尼透皮贴需求剂量分别为 ( $14.97 \pm 7.75$ )、( $13.56 \pm 7.51$ ) 和 ( $12.46 \pm 7.56$ )  $\mu\text{g}$ , 对照组患者分别为 ( $12.46 \pm 7.56$ )、( $15.25 \pm 7.50$ ) 和 ( $15.29 \pm 6.78$ )  $\mu\text{g}$ , 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的芬太尼透皮贴需求剂量比较, 差异无统计学意义 ( $F=2.018, P=0.145$ ); ②两组患者芬太尼透皮贴需求剂量比较, 差异无统计学意义 ( $F=1.102, P=0.297$ ), 治疗组与对照组的芬太尼透皮贴需求剂量相似; ③两组患者芬太尼透皮贴需求剂量变化趋势比较, 差异有统计学意义 ( $F=4.032, P=0.028$ ), 治疗组呈现逐步降低趋势, 对照组需求剂量有所增加。

### 2.4 两组患者突发痛吗啡需求剂量比较

治疗组患者治疗前、治疗后 1 周及 1 个月的突发痛吗啡需求剂量分别为 ( $106.09 \pm 42.24$ )、( $81.52 \pm 41.84$ ) 和 ( $75.22 \pm 47.60$ )  $\text{mg}$ , 对照组分别为 ( $98.00 \pm 46.11$ )、( $92.40 \pm 47.75$ ) 和 ( $103.60 \pm 55.58$ )  $\text{mg}$ , 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的突发痛吗啡需求剂量比较, 差异有统计学意义 ( $F=6.324, P=0.000$ ); ②两组患者突发痛吗啡需求剂量比较, 差异无统计学意义 ( $F=1.652, P=0.202$ ), 治疗组与对照组的突发痛吗啡需求剂量相似; ③两组患者突发痛吗啡需求剂量变化趋势比较, 差异有统计学意义 ( $F=8.028, P=0.001$ ), 治疗组的需求剂量呈逐步降低趋势, 而对照组需求剂量治疗后 1 周时先降低在治疗

1 个月后又出现反弹。

### 2.5 两组患者 HAMD 评分比较

治疗组患者治疗前及治疗后 1 个月的 HAMD 评分分别为 ( $21.61 \pm 2.82$ ) 和 ( $11.17 \pm 2.47$ ) 分, 对照组患者分别为 ( $22.10 \pm 2.55$ ) 和 ( $13.26 \pm 3.18$ ) 分。两组患者治疗前 HAMD 评分比较, 差异无统计学意义 ( $t=0.845, P=0.401$ ), 具有可比性。两组患者治疗后 1 个月后 HAMD 评分比较, 差异有统计学意义 ( $t=3.457, P=0.001$ )。治疗组、对照组治疗前与治疗 1 个月组内 HAMD 评分组内比较, 差异有统计学意义 ( $t=27.371$  和  $16.561$ , 均  $P=0.000$ )。

### 2.6 两组患者并发症及不良反应情况

两组患者在治疗的 2 周内, 出现不同类型不良反应。治疗组中出现 4 例体重增加 (8.69%)、9 例嗜睡 (19.57%)、4 例头晕 (8.69%)、1 例口干 (2.17%) 和 1 例心动过速 (2.17%)。对照组中出现 10 例恶心呕吐 (20%)、7 例头晕头迷 (14%)、2 例嗜睡 (4%)、3 例瘙痒 (6%)、2 例尿潴留 (4%) 和 8 例便秘 (16%)。以上不良反应程度较轻, 逐渐耐受, 对照组减少芬太尼透皮贴剂剂量或对症通便治疗后便秘好转。

## 3 讨论

本研究对芬太尼透皮贴联合米氮平治疗癌性疼痛伴抑郁患者进行临床观察, 结果显示, 米氮平可以减少癌痛患者需要芬太尼透皮贴及突发痛吗啡剂量, 改善患者抑郁程度, 且减少恶心呕吐、便秘发生概率。

恶性肿瘤相关性抑郁是恶性肿瘤诊断、治疗及其合并症等导致患者失去个人精神常态的病理性情绪反应。其发病率高达 19% ~ 36.3%<sup>[3-4]</sup>, 其中以口咽部肿瘤及胰腺肿瘤患者为著, 与肿瘤细胞类型相关性较小<sup>[4]</sup>。年轻女性、单身及教育程度均与抑郁状态的发生相关, 而高龄、男性及情绪乐观可以降低抑郁状态的发生率<sup>[5-7]</sup>。患者不知道病情, 且认为疾病诊治有效可以降低抑郁状态的发生率。抑郁的主要病理改变为中枢单胺类神经递质, 特别是去甲肾上腺素和 5-羟色胺的功能减低, 并出现神经内分泌异常。恶性肿瘤与抑郁障碍均会导致神经-内分泌-免疫调节网络改变, 如下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进和下丘脑-垂体-甲状腺轴不足等, 从而影响免疫细胞的活性, 引起肿瘤发生和进展<sup>[8]</sup>。米氮平的药物作用机制为增加突触间隙内去甲肾上腺素及 5-羟色胺浓度, 增加去甲肾上腺素能递质系统及 5-羟色胺神经元的放电和传导。其抗抑郁作用与阿米替林、氟西汀及文拉法辛相似<sup>[9]</sup>。因为特异性地阻断了 5-HT<sub>2</sub> 和 5-HT<sub>3</sub>, 避免了抗抑郁药物常见的副反应, 如失眠、焦虑、激越、性功能障碍和胃肠道症状<sup>[10]</sup>。

本研究中患者使用米氮平 1 周后 NRS 评分、芬太尼透皮贴剂量及突发痛吗啡剂量较入组前略有下降, 1 个月后较对照组取得更好的镇痛效果, 且镇痛药物需要量逐渐下降。对照组通过重复增加芬太尼或吗啡的药物剂量取得镇痛, 而治疗组通过改善患者抑郁焦虑及睡眠状态而达到镇痛的目的<sup>[11]</sup>。经长时间观察, 两组 NRS 评分均为下降趋势, 镇痛效果相当, 但是治疗组吗啡爆发痛需求剂量及 HAMD 评分显著下降, 抑郁程度得到更好的缓解, 其中 HAMD 评分下降 50% 的患者比例为 60.8%, 而对照组仅为 33.33%。由此证明, 单纯使用阿片类药物镇痛治疗仅可部分改善患者抑郁状态。米氮平协同镇痛的机制推断为: ①减少海马中 Caspase-3 蛋白, 增加 Bcl-2 蛋白表达, 抑制神经凋亡, 改善学习记忆能力<sup>[12]</sup>; ②增加总睡眠时间、提高睡眠效率、减少睡眠中清醒时间、增加深睡眠比例; ③阻断 H<sub>1</sub> 受体及 5-HT<sub>2c</sub> 受体, 使患者饮食量及体重增加, 可弥补患者因癌痛而引起的身体消耗, 增强患者的治疗信心, 提高患者医嘱依从性。

本研究中对照组因不断增加阿片类药物剂量, 不良反应以恶心呕吐、便秘及头晕头迷的出现概率最高, 通过对症使用抑制呕吐、通便治疗后症状得到有效控制。治疗组中因使用小剂量米氮平, 显著减少了阿

片类药物的摄入量, 恶心呕吐出现概率明显下降, 这与米氮平能特异性阻断 5-HT<sub>3</sub> 受体抑制呕吐有关<sup>[13]</sup>。米氮平常见的不良反应为嗜睡及头晕头迷, 通常见于服药后第 1 天, 连续服用 2 周后症状逐渐缓解, 长期使用与对照组无明显差异<sup>[14]</sup>。

有国外报道, 米氮平可增量至 45 mg 但对于亚裔患者改善睡眠障碍及恶心呕吐的推荐有效剂量 > 30 mg<sup>[15]</sup>。患者在早期易出现困倦、嗜睡等临床症状, 且 15 或 30 mg 均能显著改善癌症患者体重、情绪、睡眠及恶心呕吐等相关临床症状, 但是 30 mg 较 15 mg 未见明显优势, 且会出现患者不能耐受副反应而退出试验的报道<sup>[16]</sup>。所以本试验选择米氮平 15 mg 作为观察指标, 未按照说明书继续加量观察。米氮平能有效延迟肿瘤细胞的生长, 具有抗肿瘤特性, 但是这一理论目前仍存在争议<sup>[17]</sup>。

综上所述, 米氮平作为抗抑郁药物, 可以协助镇痛, 减少阿片类药物需求量, 延缓阿片类药物耐药性的出现。另外, 米氮平可以改善患者厌食、恶心呕吐、睡眠障碍及体重减轻等临床症状, 提高患者满意度及依从性, 建立患者自信心, 减少自杀发生率, 值得临床推广使用。

#### 参 考 文 献:

- [1] SCHEMER J F, SALAS J, SULLIVAN M D, et al. The influence of prescription opioid use duration and dose on development of treatment-resistant depression[J]. *Prey Med*, 2016, 91: 110-116.
- [2] VELDZQUEZ R I, MUFIOZ G J C, GARCFA V P, et al. Efficacy of sublingual fentanyl vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain[J]. *Adv Ther*, 2014, 31(1): 107-117.
- [3] JIMENEZ-FONSECA P, CALDERÓN C, HERNÁNDEZ R, et al. Factors associated with anxiety and depression in cancer patients prior to initiating adjuvant therapy[J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(11): 1408-1415.
- [4] LEE M S, TYSON D M, GONZALEZ B D, et al. Anxiety and depression in spanish-speaking latina cancer patients prior to starting chemotherapy[J]. *Psychooncology*, 2018, 27(1): 333-338.
- [5] HOLDEN A E C, RAMIREZ A G, GALLION K. Depressive symptoms in latina breast cancer survivors: a barrier to cancer screening[J]. *Heal Psychol*, 2014, 33(3): 242-248.
- [6] ZHANG W, WANG X, HUANG R, et al. Prognostic value of marital status on stage at diagnosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2017, 31(7): DOI: 10.1038/srep41695.
- [7] HARRIS J, CORNELIUS V, REAM E, et al. Anxiety after completion of treatment for early-stage breast cancer: a systematic review to identify candidate predictors and evaluate multivariable model development[J]. *Support Care Cancer*, 2017, 25(7): 2321-

- 2333.
- [8] 李秀玉. 恶性肿瘤与抑郁障碍[J]. 中医临床研究, 2012, 4(13): 1-4.
- [9] CIPRIANI A, FURUKAWA T A, SALANTI G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis[J]. *Lancet*, 2009, 373(9665): 746-758.
- [10] ALAM A, VORONOVICH Z, CARLEY J A. A review of therapeutic uses of mirtazapine in psychiatric and medical conditions[J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2013, 15(5): DOI: 10.4088/PCC.13r01525.
- [11] KAPOOR S. Additional advantages of mirtazapine therapy in cancer patients: beyond its role as an antidepressant[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2013, 45(3): 3-4.
- [12] 孙晓红, 孟秀君, 徐枫, 等. 米氮平对抑郁状态大鼠海马凋亡相关蛋白表达的调节作用[J]. *中国医科大学学报*, 2012, 41(1): 8-10.
- [13] MALAMOOD M, ROBERTS A, KATARIA R, et al. Mirtazapine for symptom control in refractory gastroparesis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 30(11): 1035-1041.
- [14] THASE M E, NIERENBERG A A, KELLER M B, et al. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients[J]. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62(10): 782-788.
- [15] FARRIOLS C, FERRANDEZ O, PLANAS J, et al. Changes in the prescription of psychotropic drugs in the palliative care of advanced cancer patients over a seven-year period[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2012, 43(5): 945-952.
- [16] THEOBALD D E, KIRSH K L, HOLTSCLOW E, et al. An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2002, 23(5): 442-447.
- [17] SUN L M, LIN M C, LIANG J A, et al. Does use of tetracyclic antidepressant-mirtazapine reduce cancer risk in depression patients[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2013, 22(12): 1292-1297.

(李科 编辑)