

10月20日，“晚期肿瘤患者吗啡使用的临床和法律问题”专家研讨会在《医师报》社召开。中国抗癌协会副秘书长刘端祺教授，中国癌症康复与姑息治疗专业委员会主任委员王杰军教授，中国医师协会疼痛科医师分会会长樊碧发教授等十余位来自国内的肿瘤科专家出席本次研讨会。专家们针对“一例应用吗啡引起医疗纠纷的病例”展开讨论，对吗啡的临床应用与法律问题进行了充分的探讨（本报于10月3日报纸第二、三、四版面进行了详细报道）。为了更全面地掌握吗啡的临床应用，本期特邀山东省肿瘤医院刘波教授进行深入解读。



再议即释吗啡的前世今生

治疗晚期癌症呼吸困难：吗啡有的放矢

▲ 山东省肿瘤医院 刘波 济南大学医学院与生命科学学院 张鸣



刘波 教授

呼吸在正常情况下是无意识的活动，由脑干中神经元传递出神经信号来控制呼吸肌周期性收缩和舒张。当传导过程受阻碍，人体就会感到呼吸不适和痛苦。

晚期癌症呼吸困难有很多因素，包括癌症本身引起的、全身状态导致的以及其他并发症和治疗过程中产生的不良反应。阿片类药物通过降低高碳酸血症、低氧血症、运动时机体的通气需要量，来改善呼吸困难。癌症终末期在药物治疗的同时应进行心理干预和姑息治疗，使综合治疗的效果达到最大化。

临床数据表明，75%的晚期肿瘤患者在死亡前几周出现呼吸困难。个性和情感状态也可影响呼吸困难的感受。焦虑、恐慌和抑郁可对慢性心脏呼吸系统疾病患者产生巨大影响，尤其是已经历过难治性呼吸困难的患者。

阿片类药物通过激活 μ 和 δ 受体，干预兴奋性谷氨酸系统的兴奋作用，降低潮气量和呼吸频率。吗啡可在4h内减少约20%的呼吸困难，吗啡对静息时呼吸困难的效果通常优于劳力后呼吸困难。排除用药禁忌的情况下，若应用过吗啡的患者呼吸困难仍没有得到缓解，可增加吗啡的剂量。

★ 癌症本身引起的：胸腔积液、大气道阻塞、肺癌浸润、癌性淋巴管炎、癌细胞微小栓子、心包渗出、膈神经麻痹、上腔静脉阻塞、大量腹水、腹胀、恶病质-厌食综合症、呼吸肌无力。

★ 并发症：慢性阻塞性肺部疾病、哮喘、心力衰竭、酸中毒、发热、气胸、惊恐症、焦虑、抑郁。

多种病因导致呼吸困难



★ 全身状态引起的：贫血、肺不张、肺栓塞、肺炎、浓胸、肌无力。

★ 癌症治疗过程中引起的：肺切除术；放疗所致的肺纤维化；化疗所致：肺炎、纤维化、心肌病。

阿片类药物治疗呼吸困难的原理

★ 可以降低呼吸困难的反应敏感程度。内源性阿片类药物可以通过改变中枢感知来缓解患者的呼吸困难，右前脑岛、小脑蚓部、中脑桥部位的神经活动与呼吸负荷的增加成正比，而右后脑回部对呼吸困难程度的感知调节有关，疼痛的神经活动被激活也在这些部位。因此推测吗啡缓解呼吸困难的机制与减轻疼痛类似，通过作用于右后脑回及脑岛部的阿片受体来调节对呼吸困难的感知。

★ 可以降低延髓呼吸中枢及外周的动脉化学感受器对低氧和高碳酸的敏感性和反应性，减少机体耗氧量，提高机体的耐受性。

★ 吗啡可以减慢浅快的呼吸，改善通气状况；扩张外周血管，抑制支气管收缩，从而调节肺通气血流比值，减少死腔样通气。

★ 激活边缘系统和蓝斑核的阿片受体，改善焦虑、紧张、恐惧等情绪反应，并可产生一定程度的镇静和欣快，提高患者的舒适感。

吗啡使用剂量因人而异

晚期癌症患者病情的差异很大，因此吗啡使用剂量的总原则是根据病情因人而异、个体化用药。

口服吗啡	皮下注射与雾化吸入吗啡
<p>对于非急诊、程度较轻、没有其他合并症、呼吸困难渐次发生、初次应用吗啡的患者，初始剂量可为2.5~5 mg，然后根据患者的耐受程度和不良反应进行滴定，调整用药剂量。</p> <p>如果24 h需要量在2次以上，建议将医嘱改为按日常规使用吗啡。一般用5 mg，q4h，睡前给5~10 mg。</p> <p>如果呼吸困难的临床症状没有完全缓解且无副作用，可将剂量增加至10 mg，q4h，睡前给15~20 mg。对于已口服吗啡镇痛同时伴有严重呼吸困难的患者，需要q4h给予。对于不严重的呼吸困难患者，按原剂量的25%镇痛即可。</p> <p>另外，为避了免口服吗啡产生的“峰谷现象”，经由连续皮下注射给予吗啡会获得较好的耐受和较大的缓解。</p>	<p>患者口服吗啡困难时可选择皮下注射。皮下注射吗啡：5~10 mg，如果效果不明显或维持时间较短，可根据病情重复使用。</p> <p>雾化吸入吗啡：初始常用剂量为10~20 mg加入0.9%盐水5 ml中，q4h或prn（使用标准的安瓿剂）雾化吸入。剂量可增至70~100 mg。使患者保持半卧位，吸氧、吸痰使呼吸道的通畅，保持室内空气新鲜，避免搬动患者并及时为其补充营养。</p> <p>用药前应观察患者的呼吸频率、节律、深浅及呼吸困难程度，如果意识不清不可使用。用药过程中应观察患者呼吸困难是否缓解并及时处理。用药后需严密观察患者症状缓解程度，对于突发事件要沉着处理。</p>

心理干预与姑息治疗

焦虑、吸烟史均会加重呼吸困难，呼吸困难的发生和缓和与很多因素有关，如：既往经历、期望值、性格特点、行为方式和情感状态等。呼吸困难可诱发焦虑、害怕、惊恐和濒死感，惊恐也会触发呼吸

困难形成正反馈。

因此，应对患者和家属进行心理疏导，向其阐明引起呼吸困难的原因，了解患者焦虑的状况。沟通吗啡对呼吸困难的作用效果，以及可能会发生的不良反应及处理办法，并征得家属的同意。

吗啡引起的不良反应

吗啡可引起呼吸抑制，疼痛可以拮抗吗啡的呼吸抑制作用，仅有呼吸困难无疼痛的晚期癌症患者使用吗啡应慎重，若患者出现呼吸抑制，可应用纳洛酮解救。

如果患者病情危重少于3 d，应减量或停用吗啡，换为氨茶碱和地塞米松。若非终末期，吗啡缓解呼吸困难后，应同时抗肿瘤治疗，从而延长患者生命。