

盐酸氢吗啡酮缓释片治疗慢性癌痛的疗效及轮换模式研究^Δ

赵秋玲*, 陈燕玲, 董凉凉, 陈娟, 黄声强, 杨琳[#] (福建医科大学肿瘤临床医学院, 福建省肿瘤医院, 福州 350014)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)12-1590-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.12.12



摘要 **目的** 评估盐酸氢吗啡酮缓释片(HHERT)在真实世界中治疗慢性癌痛(CCRP)的疗效与安全性,并探讨其与其他阿片类药物(OOD)之间的轮换模式效果及轮换原因。**方法** 回顾性收集2025年1—12月在福建省肿瘤医院接受阿片类药物治疗的142例CCRP患者资料,根据用药情况分为HHERT持续组和药物轮换治疗组,比较两组的疗效、不良反应发生情况。药物轮换治疗组进一步分为OOD-HHERT亚组(由OOD轮换为HHERT)和HHERT-OOD亚组(由HHERT轮换为OOD),比较两亚组的剂量换算系数是否符合指南推荐、轮换后疼痛缓解情况、轮换类型及轮换原因。**结果** 142例CCRP患者中,107例患者疼痛缓解,总有效率为75.35%。治疗4周后,HHERT持续组与药物轮换治疗组疗效的差异有统计学意义($P<0.05$)。86例患者发生110例次不良反应,总不良反应发生率为77.46%,HHERT持续组与药物轮换治疗组不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。99例发生阿片类药物轮换,总体轮换率为69.72%。HHERT-OOD亚组与OOD-HHERT亚组轮换后疼痛缓解率分别为74.36%和73.33%,疗效相当($P>0.05$);31例(31.31%)患者剂量换算系数不符合指南推荐;两亚组轮换类型分布存在显著差异($P<0.05$);HHERT-OOD亚组以给药途径变更为主,OOD-HHERT亚组以给药途径不变为主。HHERT-OOD亚组因给药途径受限和药品供应短缺轮换的患者比例显著高于OOD-HHERT亚组($P<0.05$);OOD-HHERT亚组因镇痛效果不佳轮换的患者比例显著高于HHERT-OOD亚组($P<0.05$)。**结论** 在真实世界中,HHERT与阿片类药物轮换策略在CCRP治疗中具有较好的镇痛效果,轮换模式主要由镇痛效果不佳、给药途径受限等现实因素驱动。临床需进一步规范轮换剂量换算标准、把控轮换指征,优化癌痛个体化诊疗管理。**关键词** 盐酸氢吗啡酮缓释片;阿片类药物;药物轮换;慢性癌痛;镇痛治疗;不良反应

Study on the efficacy and rotation pattern of Hydromorphone hydrochloride extended-release tablets in the treatment of chronic cancer-related pain

ZHAO Qiuling, CHEN Yanling, DONG Liangliang, CHEN Juan, HUANG Shengqiang, YANG Lin (Clinical Oncology School of Fujian Medical University, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the efficacy and safety of Hydromorphone hydrochloride extended-release tablets (HHERT) in the treatment of chronic cancer-related pain (CCRP) in real-world settings, and to explore the effectiveness and reasons for rotation patterns between HHERT and other opioid drugs (OOD). **METHODS** Data were retrospectively collected from 142 CCRP patients receiving strong opioid therapy at Fujian Cancer Hospital from January to December 2025. Patients were divided into the continuous HHERT group and the drug rotation group based on medication status. The efficacy and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. The drug rotation group was further subdivided into the OOD-HHERT group (rotated from OOD to HHERT) and the HHERT-OOD group (rotated from HHERT to OOD). Dose conversion coefficients were compared with guideline recommendations, and pain relief status, rotation types and reasons for rotation were analyzed between the two subgroups. **RESULTS** In the 142 CCRP patients, 107 achieved pain relief, with an overall response rate of 75.35%. After 4 weeks of treatment, there was a statistically significant difference in efficacy between the continuous HHERT group and the drug rotation group ($P<0.05$). A total of 110 adverse reactions occurred in 86 patients, with an overall adverse reactions of 77.46%, there were no statistically significant differences between the continuous HHERT group and the drug rotation group in the incidence of drug adverse reactions ($P>0.05$). 99 experienced opioid rotation, with an overall rotation rate of 69.72%. The pain relief rates after rotation were 74.36% in the HHERT-OOD group and 73.33% in the OOD-HHERT group, indicating comparable efficacy ($P>0.05$). In 31 patients (31.31%), the dose conversion coefficients did not conform to guideline recommendations. There was a significant difference in the distribution of rotation types between the two groups ($P<0.05$): the HHERT-OOD group was dominated by route of administration changes,

Δ 基金项目 福建省科技创新联合资金项目(No.2024Y9602)

* 第一作者 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: qlzhao8@163.com

通信作者 主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: LinYang@fjzlhospital.com

while the OOD-HHERT group was dominated by unchanged route of administration. The proportion of rotations due to restricted route of administration and drug supply shortage was significantly higher in the HHERT-ODD group than that in the OOD-HHERT group ($P<0.05$); the proportion of rotations due to inadequate analgesic effect was significantly higher in the OOD-HHERT group than that in the HHERT-ODD group ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** In real-world settings, both HHERT and opioid rotation strategies demonstrate favorable analgesic effects in the treatment of CCRP. Rotation patterns are primarily driven by practical factors such as inadequate analgesic effect and restricted route of administration. It is necessary to standardize dose conversion standards and indications for opioid rotation to improve individualized cancer pain management.

KEYWORDS Hydromorphone hydrochloride extended-release tablets; opioid drugs; drug rotation; chronic cancer-related pain; analgesic therapy; adverse drug reactions

国际疼痛研究协会将慢性癌痛(chronic cancer-related pain, CCRP)定义为由肿瘤原发或转移病灶,或肿瘤治疗所导致的持续性疼痛^[1]。世界卫生组织制定的《国际疾病分类(第11版)》已为CCRP设立独立编码(MG30.0),这标志着癌痛不再仅被视为一种症状,而是被公认为需要系统治疗的独立疾病^[2-3]。CCRP是肿瘤患者最常见且最难忍受的症状之一,不仅显著加剧患者的躯体痛苦,还严重损害其心理健康与日常生活质量^[4]。研究显示,30%~50%的肿瘤患者伴有中重度疼痛^[5]。

目前,阿片类药物(如吗啡、羟考酮、芬太尼、氢吗啡酮、丁丙诺啡、美沙酮)仍是中重度CCRP治疗的核心药物。其中,短效阿片类药物多用于镇痛剂量滴定及爆发痛控制,长效阿片类药物则主要用于维持治疗,以实现持续稳定的镇痛效果。尽管所有阿片类药物均通过作用于阿片受体发挥镇痛效应,但其疗效及不良反应在不同个体间存在显著差异,这主要与患者年龄、阿片受体及药物代谢酶的基因多态性、器官功能状态等个体化因素相关^[6]。因此,对于阿片类药物耐受患者,当出现镇痛不足、不良反应无法耐受或给药途径受限等情况时,实施阿片类药物轮换具有重要的临床意义。药物轮换是指从一种阿片类药物或给药途径转换为另一种的过程,包括相同给药途径下不同药物间的轮换、同种药物的给药途径更改,或二者兼有,其目的在于优化镇痛效果并减少不良反应^[7]。研究显示,50%~90%的患者在完成药物轮换后,疼痛缓解程度得到改善或毒性症状减轻^[8-9]。然而,如何在提升镇痛效果的同时保障用药安全,实现精准的剂量换算与个体化调整,仍是药物轮换临床实践中的关键挑战。

盐酸氢吗啡酮缓释片(Hydromorphone hydrochloride extended-release tablets, HHERT)是一种半合成吗啡衍生物的缓释片剂,于2024年7月在中国获批上市,并于2025年1月被纳入国家基本医疗保险药品目录,为中重度CCRP患者的治疗提供了新的选择。作为目前唯一具备防滥用特性的长效口服阿片类药物,HHERT进

一步拓展了癌痛管理的临床策略。然而,其在真实世界中的有效性与安全性数据仍较为有限;同时,关于HHERT与其他阿片类药物(other opioid drugs, OOD)在维持治疗阶段的轮换模式研究亦十分缺乏。基于此,本研究旨在评估真实世界中HHERT治疗CCRP的疗效与安全性,并进一步探讨其与OOD之间的轮换模式及轮换原因,以期为癌痛患者的个体化镇痛提供临床参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究采用回顾性研究,纳入2025年1—12月在福建省肿瘤医院因CCRP接受阿片类药物治疗的患者为研究对象。本研究方案经福建省肿瘤医院伦理委员会审查批准(批准号:K2026-151-01)。

本研究的纳入标准为:(1)确诊为CCRP的患者,其癌痛类型为骨转移痛、内脏痛或混合型疼痛;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)基线数字评定量表(Numeric Rating Scale, NRS)评分 ≥ 4 分且可追溯(有记录);(4)对阿片类药物耐受^[7];(5)使用阿片类药物已达到稳定镇痛效果,且入组前至少3 d内未调整剂量;(6)镇痛用药记录(包括剂量、疗程等)完整;(7)允许使用辅助镇痛药物,但入组前至少3 d内未更换辅助镇痛方案;(8)随访资料齐全。阿片类药物耐受定义为:连续使用以下剂量之一达1周及以上——口服吗啡60 mg/d、口服羟考酮30 mg/d、口服氢吗啡酮8 mg/d、口服羟吗啡酮25 mg/d、芬太尼透皮贴剂25 $\mu\text{g/h}$,或等效剂量的OOD。本研究的排除标准为:(1)临床或随访资料不完整者;(2)正在参与阿片类药物相关临床试验者;(3)同时使用2种及以上阿片类药物者;(4)癌痛类型无法明确分类者;(5)单独使用辅助镇痛药作为主要镇痛手段者。

1.2 资料收集

收集患者一般资料,包括年龄、性别、肿瘤类型、癌痛类型、其他镇痛药物使用情况(如非甾体抗炎药、氨酚氢可酮、普瑞巴林等)、具体阿片类药物名称与剂量、NRS评分以及是否进行阿片类药物轮换、不良反应等。

1.3 分组与轮换模式

所有入组患者的镇痛治疗方案均由具备癌痛管理经验的临床医师依据中国成人癌痛指南或相关共识^[7,10],并结合患者情况制定,以确保治疗规范性。根据患者治疗过程中是否发生阿片类药物轮换,将其分为HHERT持续组和药物轮换治疗组;药物轮换治疗组再依据轮换方案不同分为OOD-HHERT亚组和HHERT-OOD亚组。

HHERT持续组:既往未使用阿片类药物,以HHERT为主要镇痛治疗并达到稳定镇痛效果,且用药期间未进行镇痛药物轮换的CCRP患者。药物轮换治疗组:曾使用一种阿片类药物并已形成耐受,后续因镇痛效果不佳、不良反应无法耐受或给药途径受限等原因,更换为另一种阿片类药物作为主要镇痛治疗,并确立稳定镇痛方案的CCRP患者。

OOD-HHERT亚组:初始治疗使用OOD(包括盐酸吗啡缓释片、硫酸吗啡缓释片、盐酸羟考酮缓释片、芬太尼透皮贴剂)或含阿片类成分的复方制剂(如氨酚羟考酮、氨酚氢可酮),后因特定原因轮换为HHERT并进入稳定治疗阶段,且轮换后第3~4周内未进行镇痛方案变更及剂量调整的CCRP患者。HHERT-OOD亚组:初始治疗使用HHERT,后因特定原因轮换为OOD(包括盐酸吗啡缓释片、硫酸吗啡缓释片、盐酸羟考酮缓释片、盐酸吗啡注射液、盐酸氢吗啡酮注射液、芬太尼透皮贴剂),并进入稳定治疗阶段,且轮换后第3~4周内未进行镇痛方案变更及剂量调整的CCRP患者。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效指标

治疗后第4周时,采用NRS评分法评估患者的疼痛强度,范围为0~10分,其中0分为无痛,10分为最剧烈疼痛。镇痛效果根据治疗前及治疗后第4周的NRS评分变化评价,具体标准如下——完全缓解(complete relief, CR):治疗后NRS评分为0;部分缓解(partial relief, PR):NRS评分下降 $\geq 30\%$;轻度缓解(mild relief, MR):NRS评分下降 $< 30\%$ 或升高 $< 30\%$;无效(no relief, NR):NRS评分升高 $\geq 30\%$ ^[11]。疼痛缓解率以总有效率反映:总有效率($\%$)=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 安全性指标

记录治疗期间发生的不良反应,包括便秘、恶心呕吐、头晕、嗜睡、尿潴留、痛觉过敏、谵妄等,并依据《不良事件常用术语标准5.0版》进行分级。以例次计算不良反应发生率。

1.4.3 轮换模式评价指标

(1)剂量换算系数是否符合指南推荐:参照美国国立综合癌症网络的《成人癌痛临床实践指南》(2025.V2)推荐标准^[4]进行阿片类药物剂量换算。基础换算:静脉注射吗啡10 mg=静脉注射氢吗啡酮1.5 mg=口服吗啡30 mg=口服羟考酮15~20 mg=口服氢吗啡酮7.5 mg;口服吗啡50 mg/d $\approx$ 芬太尼透皮贴剂25 μ g/h。吗啡与美沙酮的换算:当口服吗啡 < 60 mg/d时,换算为美沙酮2~7.5 mg/d;当口服吗啡为60~199 mg/d时,按10:1比例换算(年龄 < 65 岁患者);当口服吗啡 ≥ 200 mg/d和(或)年龄 ≥ 65 岁时,按20:1比例换算。比较亚组间剂量换算系数的指南依从性,并分析符合指南与否人群的镇痛效果与不良反应差异。

(2)轮换后的疼痛缓解情况:接受轮换的患者需分别记录轮换前及轮换后第4周的NRS评分。计算轮换后的疼痛缓解率,缓解率($\%$)=(CR例数+PR例数)/轮换总例数 $\times 100\%$ 。

(3)轮换类型:分为给药途径不变和给药途径变更。给药途径不变定义为不同品种口服制剂间转换(如盐酸吗啡缓释片、硫酸吗啡缓释片、盐酸羟考酮缓释片、HHERT或含阿片类药物的复方制剂);给药途径变更定义为口服制剂轮换为肠外给药(如盐酸吗啡注射液、盐酸氢吗啡酮注射液)或芬太尼透皮贴剂。换言之,给药途径变更主要指患者因吞咽困难、胃肠道梗阻等原因无法继续口服原有阿片类药物,从而需转换为经皮给药或静脉注射的阿片类药物。同时,对具体轮换原因进行分析,包括镇痛效果不佳、不良反应无法耐受、给药途径受限、药物供应短缺、原因不明等。

1.5 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行数据分析。计量资料满足正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- t 检验。计数资料以例数或率($\%$)表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者基线资料

共纳入142例CCRP患者,包括HHERT持续组43例,药物轮换治疗组99例。其中男性99例(69.72%),平均年龄(57.4 ± 11.4)岁;女性43例(30.28%),平均年龄(57.7 ± 9.7)岁。肿瘤类型以消化系统和呼吸系统肿瘤为主,癌痛类型以内脏痛为主。HHERT持续组与药物轮换治疗组患者在年龄、性别、肿瘤类型、癌痛类型、是否使用辅助镇痛药物方面差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。结果见表1。

表1 两组患者基线资料比较[例(%)]

特征	HHERT持续组(n=43)	药物轮换治疗组(n=99)	χ^2	P
年龄/岁			0.034	0.854
<60	21(48.84)	50(50.51)		
≥60	22(51.16)	49(49.49)		
性别			0.631	0.427
男	28(65.12)	71(71.72)		
女	15(34.88)	28(28.28)		
肿瘤类型			—	0.144
消化系统肿瘤	36(83.72)	67(67.68)		
呼吸系统肿瘤	5(11.63)	25(25.25)		
泌尿系统肿瘤	2(4.65)	3(3.03)		
其他	0(0)	4(4.04)		
癌痛类型			2.11	0.348
骨转移痛	13(30.23)	18(18.18)		
内脏痛	27(62.79)	76(76.77)		
混合型痛	3(6.98)	5(5.05)		
使用辅助镇痛药物			0.318	0.573
是	23(53.49)	58(58.59)		
否	20(46.51)	41(41.41)		

—:采用Fisher精确概率法。

2.2 两组患者治疗后的疗效比较

142例CCRP患者中,107例患者疼痛得到缓解,总有效率为75.35%。治疗4周后,HHERT持续组与药物轮换治疗组在疗效上的差异有统计学意义(Fisher精确概率法, $P=0.034$)。HHERT持续组患者的总有效率为79.07%,药物轮换治疗组患者的总有效率为73.74%,两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.458,P=0.499$)。结果见表2。

表2 两组患者治疗后的疗效比较[例(%)]

组别	n	疗效				总有效
		CR	PR	MR	NR	
HHERT持续组	43	22(51.16)	12(27.91)	9(20.93)	0(0)	34(79.07)
药物轮换治疗组	99	35(35.35)	38(38.38)	16(16.16)	10(10.11)	73(73.73)
χ^2			—			0.458
P			0.034			0.499

—:采用Fisher精确概率法。

2.3 两组患者不良反应比较

142例CCRP患者中,86例患者发生110例次不良反应,总不良反应发生率为77.46%;其中HHERT持续组为76.74%,药物轮换治疗组为77.78%,两组比较差异无统计学意义($\chi^2=2.270,P=0.321$)。药物轮换治疗组中有6例患者因重度不良反应(便秘3例、尿潴留1例、痛觉过敏2例)无法耐受,随后改用芬太尼透皮贴剂或美沙酮治疗。HHERT持续组与药物轮换治疗组总的轻中度不良反应发生率、重度不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表3。

2.4 OOD-HHERT与HHERT-ODD亚组的轮换模式分析

2.4.1 轮换模式评价指标比较

142例CCRP患者中,99例患者发生阿片类药物轮换,总体轮换率为69.72%,其中HHERT-ODD亚组39例,

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例次(%)]

组别	n	轻中度不良反应						重度不良反应	合计
		便秘	恶心呕吐	尿潴留	头晕	痛觉过敏	谵妄		
HHERT持续组	43	22(51.16)	4(9.30)	3(6.98)	4(9.30)	0(0)	0(0)	0(0)	33(76.74)
药物轮换治疗组	99	52(52.53)	8(8.08)	5(5.05)	3(3.03)	2(2.02)	1(1.01)	6(6.06)	77(77.78)
χ^2				—				—	2.270
P				0.957				0.081	0.321

—:采用Fisher精确概率法。

OOD-HHERT亚组60例。HHERT-ODD亚组与OOD-HHERT亚组轮换后患者的疼痛缓解率分别为74.36%和73.33%,两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.013,P=0.910$)。68例患者的剂量换算系数符合指南推荐标准;31例患者的剂量换算系数不符合指南推荐,两亚组剂量换算系数不符合指南推荐的患者占比比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.009,P=0.925$)。此外,两亚组患者的轮换类型分布存在显著差异($\chi^2=32.445,P<0.001$):HHERT-ODD亚组以给药途径变更为主,而OOD-HHERT亚组以给药途径不变为主。结果见表4。

表4 两亚组患者的轮换模式评价指标比较[例(%)]

指标	HHERT-ODD亚组(n=39)	OOD-HHERT亚组(n=60)	χ^2	P
剂量换算系数是否符合指南推荐			0.009	0.925
是	27(69.23)	41(68.33)		
否	12(30.77)	19(31.67)		
轮换后的疼痛缓解情况			0.013	0.910
疼痛缓解	29(74.36)	44(73.33)		
疼痛未缓解	10(25.64)	16(26.67)		
轮换类型			32.445	<0.001
给药途径不变	19(48.72)	58(96.67)		
给药途径变更	20(51.28)	2(3.33)		

2.4.2 轮换原因分析

HHERT-ODD亚组因给药途径受限和药品供应短缺而轮换的患者比例显著高于OOD-HHERT亚组($P<0.05$)。OOD-HHERT亚组因镇痛效果不佳而轮换的患者比例显著高于HHERT-ODD亚组($P<0.05$)。结果见表5。

表5 两亚组患者轮换原因比较[例(%)]

轮换原因	HHERT-ODD亚组(n=39)	OOD-HHERT亚组(n=60)	P
镇痛效果不佳	6(15.38)	41(68.33)	<0.001
给药途径受限	16(41.03)	0(0)	<0.001
不良反应无法耐受	6(15.38)	11(18.33)	0.810
药品供应短缺	6(15.38)	0(0)	0.003
原因不明	5(12.82)	8(13.33)	0.950

注:均采用Fisher精确概率法。

3 讨论

本研究对142例初始接受HHERT治疗,或在阿片类药物轮换中使用过该药的CCRP患者展开真实世界分析。结果显示,治疗后或轮换后第4周,107例患者的疼痛症状得到缓解,总有效率为75.35%;研究期间累计出现不良反应110例次,总不良反应发生率为77.46%。该结果为临床实践提供了重要参考,提示HHERT在中重度癌痛治疗中具有潜在的应用优势。

2001年,世界卫生组织正式将疼痛列为第五大生命体征。癌痛发病机制复杂,临床表现多样,影响镇痛疗效的因素众多,临床实践中常面临镇痛效果不佳、阿片类药物选择与轮换、给药途径确定、剂量换算及用药安全性等多重挑战。当出现镇痛效果不佳或严重不良反应时,阿片类药物轮换是一种有效的临床策略^[12]。美国临床肿瘤学会在其指南中以“中等”证据等级对阿片类药物轮换策略给予强烈推荐^[13]。一项针对498例随机Ⅳ期临床试验患者的事后分析显示,患者接受阿片类药物轮换治疗后,51.45%的患者疼痛症状得以改善,43.50%的患者不良反应有所减轻^[14]。本研究发现,近七成患者曾接受阿片类药物轮换,且轮换后HHERT-ODD亚组与OOD-HHERT亚组的疼痛缓解率均超过70%。这一比例既反映出癌痛病理生理机制的复杂性,也体现了药代动力学的个体差异性,其轮换原因与阿片受体脱敏及不完全交叉耐受理论高度契合:长期暴露于单一阿片受体激动剂,可能导致受体下调或G蛋白偶联效率降低,进而引发镇痛耐受;此时转换为化学结构或受体结合特性不同的阿片类药物,有助于重置受体敏感性并恢复镇痛效应^[15]。

本研究结果显示,在99例经历阿片类药物轮换的患者中,有31例(31.31%)的剂量换算系数不符合指南推荐标准,其中HHERT-ODD亚组有12例,OOD-HHERT组有19例。这一结果提示,指南中剂量换算系数在真实世界临床实践中的依从性仍有待提升。目前,阿片类药物的轮换模式选择及换算比率确定仍是临床面临的难点问题^[16-17]。指南推荐的剂量换算系数并非固定不变,其数值会受到给药途径、患者用药史、疼痛类型及个体基因多态性等多种因素的影响。现有研究指出,多数阿片类药物转换指南的依据数据来源于健康志愿者或特定人群,难以全面覆盖晚期肿瘤患者复杂的病理生理状态,这导致临床实践中医生常依赖经验调整剂量,而非严格遵循指南推荐的换算比率^[18]。此外,双向转换的不对称性也是造成换算系数存在不确定性的的重要原因——从药物A转换为药物B的换算系数,与从药物B转换为药物A的换算系数并非完全等同。这种非线性关系在涉及高剂量阿片类药物或长半衰期药物(如美沙酮)的转换时表现得尤为显著^[19]。本研究发现,有13例患者因换算系数低于指南推荐值而出现疼痛控制不佳,另有3例因换算系数高于指南推荐值而出现便秘、头晕等不良反应。这提示剂量换算系数的偏离可能增加阿片类药物轮换的失败风险。尤其在口服与胃肠外给药途径转换时,若未充分考虑药物的相对生物利用度及患者个体差异,极易导致剂量偏差,进而影响镇痛效果或诱发不良反应。因此,建议临床加强阿片类药物轮换过程中剂

量换算系数的规范化培训,同时结合患者的实际临床表现动态调整剂量,以提升轮换治疗的安全性与有效性。

本研究进一步揭示了真实世界中HHERT双向轮换的差异化动因。研究结果显示,镇痛效果不佳是OOD-HHERT亚组的主要驱动因素,这与晚期肿瘤患者因疾病进展出现的疼痛加重、爆发痛频发及阿片类药物耐受等密切相关。另外,部分中度癌痛患者初始使用复方制剂(如氨酚氢可酮、氨酚羟考酮),因镇痛效果不佳而向HHERT进行升阶梯转换,体现了个体化镇痛治疗策略。不良反应无法耐受是阿片类药物轮换的经典指征,本研究中有17例患者因不良反应无法耐受(严重便秘、尿潴留、谵妄、痛觉过敏等)而发生药物轮换,提示即使规范滴定,仍有部分患者无法耐受不良反应,进而需要通过轮换重建治疗平衡。给药途径受限是HHERT-ODD亚组患者轮换的重要因素。本研究中,消化系统肿瘤患者占比高达72.54%(103/142),HHERT为口服制剂,当患者出现吞咽困难、胃肠道梗阻、恶心呕吐而无法耐受时,需转为静脉、皮下或皮肤给药,体现了癌痛管理中以患者生理病理状态为核心的给药路径调整的考量。此外,药品供应短缺与原因不明的轮换也是真实世界中不可忽视的轮换动因。真实世界中供应链波动(如区域性缺货)和医疗机构药物配备差异等因素,可能引发非计划性轮换,反映了临床决策的复杂性。蒋蓓耀等^[20]的研究指出,山西省阿片类药物可及性较低,资源配置公平性较差,三级医院与基层医疗机构之间的配备率存在显著差异,印证了供应链对临床用药选择的影响。OOD-HHERT亚组8例患者出现原因不明的轮换,推测可能与HHERT每日1次口服给药的便利性及防滥用特性带来的临床选择偏好相关。但需注意的是,HHERT的简化给药方案并不能保证患者具备良好的用药依从性。乔亚楠等^[21]提出的取药间隔指数,为量化门诊患者阿片类药物用药规律性、动态评估疼痛控制效果以及制定针对性监管政策提供了可行的方法。本研究中,部分原因不明的轮换,也可能与医患沟通偏差、合并用药相互作用等未被记录等因素相关,提示规范病程记录,完善用药记录追踪,有助于更精准评估镇痛效果,提升临床研究数据的完整性与可靠性。上述发现为深入分析阿片类药物轮换的临床行为、优化癌痛个体化治疗决策提供了重要依据。

本研究存在一定局限性:首先,本研究作为一项基于真实世界数据的回顾性研究,虽能较好地反映临床实际情况,但数据收集依赖于病例记录的完整性,可能遗漏合并用药、社会心理等关键混杂因素,存在偏倚风险。其次,本研究为单中心设计,样本量有限,可能影响结果的代表性与外推性;各亚组样本量相对较小,可能存在

未能识别的不良反应耐受性或特定疗效结局的真实差异,存在一定异质性。未来需通过前瞻性、多中心设计,并整合药物基因组学等工具,以阐明疗效与不良反应的个体差异机制,从而建立更精准的癌痛管理策略。

综上所述,在真实世界中,HHERT与阿片类药物轮换策略在CCRP治疗中具有较好的镇痛效果,轮换模式主要由镇痛效果不佳、不良反应无法耐受、给药途径受限等现实因素驱动。临床需进一步规范轮换剂量换算标准、把控轮换指征,优化癌痛个体化诊疗管理。

参考文献

- [1] 中国医师协会疼痛科医师分会,中华医学会疼痛学分会,国家疼痛专业医疗质量控制中心,等.癌症相关性疼痛评估中国专家共识:2023版[J].中国疼痛医学杂志,2023,29(12): 881-886.
- [2] BENNETT M I, KAASA S, BARKE A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain[J]. Pain, 2019, 160(1): 38-44.
- [3] 吕岩,程建国,樊碧发,等. ICD-11慢性疼痛分类中文编译版[J].中国疼痛医学杂志,2018,24(11): 801-805.
- [4] SWARM R A, YOUNGGWERTH J M, AGNE J L, et al. Adult cancer pain, version 2.2025, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2025, 23(7): e250032.
- [5] SNIJDERS R A H, BROM L, THEUNISSEN M, et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer 2022: a systematic literature review and meta-analysis[J]. Cancers, 2023, 15(3): 591.
- [6] WANG W L, HAO Y H, PANG X, et al. Cancer pain: molecular mechanisms and management[J]. Mol Biomed, 2025, 6(1): 45.
- [7] 中国医师协会疼痛科医师分会,国家卫生健康委能力建设和继续教育中心癌痛全程管理专家组.癌痛全程管理中国专家共识:2025版[J].中国疼痛医学杂志,2025,31(9): 643-657.
- [8] GONZÁLEZ-BARBOTEO J, ALENTORN X G, CALVO MANUEL F A, et al. Effectiveness of opioid rotation in the control of cancer pain: the rotodol study[J]. J Opioid Manag, 2014, 10(6): 395-403.
- [9] MERCADANTE S, BRUERA E. Opioid switching in cancer pain: from the beginning to nowadays[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 99: 241-248.
- [10] 中国抗癌协会癌痛整合治疗专业委员会.中国成人癌痛诊疗指南:2025版[J].中华医学杂志,2025,105(36):

3148-3174.

- [11] 陈洁,焦现武,郝雪,等.盐酸羟考酮缓释片与硫酸吗啡缓释片在晚期癌痛患者中的应用比较[J].中国医药指南,2025,23(15): 55-57.
- [12] DE IACO F, MANNAIONI G, SERRA S, et al. Equianalgesia, opioid switch and opioid association in different clinical settings: a narrative review[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(6): 2000-2017.
- [13] PAICE J A, BOHLKE K, BARTON D, et al. Use of opioids for adults with pain from cancer or cancer treatment: ASCO guideline[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(4): 914-930.
- [14] CORLI O, ROBERTO A, CORSI N, et al. Opioid switching and variability in response in pain cancer patients [J]. Support Care Cancer, 2019, 27(6): 2321-2327.
- [15] LEGAKIS L P, WOO W, CASSEL J B, et al. Comparison of opioid rotation on pain, symptoms, and daily opioid dose in a supportive care clinic[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(6): 6336-6343.
- [16] CASTEN M, MILLER J L, NEELY S B, et al. Variability in opioid conversion calculators in critically ill children transitioned from fentanyl to hydromorphone[J]. Am J Health Syst Pharm, 2024, 81(4): 153-158.
- [17] SCHUSTER M, BAYER O, HEID F, et al. Opioid rotation in cancer pain treatment[J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115(9): 135-142.
- [18] DAVIS M P, BOHLKE K, DAVIES A. Opioid conversion in adults with cancer: MASCC-ASCO-AAHPM-HPNA-NICSO guideline clinical insights[J]. J Pain Symptom Manag, 2026, 71(2): e141-e144.
- [19] CUNNINGHAM E, DIBIAGIO N, O'CONNELL F, et al. Comparison of a novel methadone rotation method with other commonly used methods[J]. BMJ Support Palliat Care, 2026, 16(2): 490-493.
- [20] 蒋蓓耀,王丽娟,武蓓,等.医疗机构强阿片类药物资源的可及性和公平性分析[J/OL].中国医院药学杂志,2026;1-9[2026-06-08].<https://link.cnki.net/urlid/42.1204.R.2025-1218.1356.006>.
- [21] 乔亚楠,蒋蓓耀,孟志强,等.门诊中重度疼痛患者强阿片类药物取药行为特征及影响因素研究[J/OL].中国药物依赖性杂志,2026;1-6[2026-06-08].<https://link.cnki.net/urlid/11.3920.R.20251212.1449.002>.

(收稿日期:2026-03-23 修回日期:2026-06-12)

(本文责编:舒安琴)