DOI:10.16016/j.1000-5404.202005052

度洛西汀和帕罗西汀联合羟考酮缓释片治疗晚期癌痛伴抑郁的疗效比较

曾 媛[1],孙建海[2] 430056 湖北 武汉,江汉大学医学院肿瘤学研究生培养基地[1];430033 湖北 武汉,江汉大学附属湖北省第三人民医院肿瘤科[2]

[**摘要**] **目的** 探讨羟考酮缓释片联用不同类型的抗抑郁药对晚期癌痛伴抑郁患者的疗效及安全性。**方法** 选取2018年7月至2019年9月湖北省第三人民医院收治的108例晚期癌痛伴抑郁患者,单盲、随机数字表法分为3组,每组36例,A组:单用羟考酮缓释片,B组:羟考酮缓释片+帕罗西汀,C组:羟考酮缓释片+度洛西汀。比较各组患者在治疗后的疼痛、抑郁、焦虑情况,以及羟考酮用量、睡眠质量、生活质量和不良反应。**结果** 治疗后1周,C组的数字评分法(NRS)评分显著低于B组和A组($P<0.05$);治疗后2周的NRS评分、SAS评分,和治疗后1周的抑郁自评量表(SDS)评分,C组显著低于B组、B组显著低于A组(均$P<0.05$);治疗后1、2个月的NRS评分、SAS评分和SDS评分,以及治疗后2周的SDS评分,C组和B组的差异无统计学意义($P>0.05$),且均显著低于A组($P<0.05$)。治疗后2个月,A组和B组的羟考酮人均日口服剂量显著高于治疗前($P<0.05$),C组与治疗前的差异无统计学意义($P>0.05$);3组的匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分均显著低于治疗前($P<0.05$);在羟考酮人均日口服剂量和PSQI评分上,C组和B组的差异无统计学意义($P>0.05$),且均显著低于A组($P<0.05$)。治疗后2个月,3组的各项生活质量评分均较治疗前显著上升($P<0.05$),除角色功能评分外的其余评分,C组和B组的差异无统计学意义($P>0.05$),且均显著高于A组($P<0.05$)。治疗后2个月,3组不良反应的差异均无统计学意义($P>0.05$),经对症治疗或剂量调整后均逐渐减轻或消失。**结论** 对于晚期癌痛伴抑郁患者,采用羟考酮缓释片伍用度洛西汀起效比伍用帕罗西汀快,能有效改善疼痛、抑郁、焦虑、睡眠及生活质量,减少羟考酮用量,且不增加不良反应。

[**关键词**] 癌痛;抑郁;度洛西汀;帕罗西汀;羟考酮;抗抑郁药
[**中图法分类号**] R181.32; R730.6; R979.1 [**文献标志码**] A

Curative effect of oxycodone sustained-release tablets combined with duloxetine versus paroxetine in treatment of depression and pain from advanced cancer

ZENG Yuan[1], SUN Jianhai[2] [1]Postgraduate Training Base of Oncology, School of Medicine, Jianghan University, Wuhan, Hubei Province, 430056; [2]Department of Oncology, Hubei Third People's Hospital of Jianghan University, Wuhan, Hubei Province, 430033, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the efficacy and safety of oxycodone sustained-release tablets combined with different types of antidepressants (duloxetine and paroxetine) in the patients suffering from depression and pain due to advanced cancer. **Methods** A total of 108 depressive patients with advanced cancer pain in admitted in Hubei Third People's Hospital from July 2018 to September 2019 were recruited in this study. They were divided into 3 groups single-blindly and randomly, with 36 subjects in each group. The patients from Group A were given oxycodone sustained-release tablets only, those out of Group B the tablets+paroxetine, and those of Group C the tablets+duloxetine. Pain relief, depression, anxiety, dose of oxycodone, sleep quality, quality of life and adverse reactions were compared among the 3 groups after treatment. **Results**

[**基金项目**] 江汉大学研究生科研创新基金项目(YKYCXJJYX18006)
[**通信作者**] 孙建海,E-mail:sunjian.hai@163.com

After treatment of 1 week, the numeric rating scale (NRS) score of Group C was significantly lower than those of Group B and A ($P<0.05$). The NRS score and self-rating anxiety scale (SAS) score at 2 weeks after treatment, and the self-rating depression scale (SDS) score at 1 week after treatment were significantly decreased in a trend from Group A to Group B to Group C (all $P<0.05$). But there were no obvious differences in the NRS, SAS and SDS scores at 1 and 2 months after treatment, and the SDS score at 2 weeks after treatment between Group C and B ($P>0.05$), and all of these scores were notably lower than those of Group A ($P<0.05$). After treatment of 2 months, the average daily oral dose of oxycodone per capita in Group A and B were significantly higher than that before treatment ($P<0.05$), but no such difference was seen in Group C ($P>0.05$). The score of Pittsburgh sleep quality index (PSQI) were remarkably decreased in the 3 groups after treatment ($P<0.05$). But no significant differences were seen in the average daily oral dose of oxycodone per capita and the PSQI score between Group B and C, but the dose and score were both significantly lower than those of Group A ($P<0.05$). In 2 months after treatment, the scores of different items of quality of life score were significantly increased in the 3 groups ($P<0.05$), but except for the role function score, there were no differences in other scores between Group C and B ($P>0.05$), and the scores were significantly higher than those of Group A ($P<0.05$). After treatment of 2 months, the adverse reactions had no significant differences among the 3 groups ($P>0.05$), and were gradually reduced or disappeared after symptomatic treatment or dose adjustment. **Conclusion** In the treatment of depressive patients with pain from advanced cancer, oxycodone sustained-release tablets combined with duloxetine is superior to paroxetine in quick onset, effective improvement of pain, depression, anxiety and quality of sleep and life, and reduced dose of oxycodone, and does not increase adverse reactions.

[**Key words**] cancer pain; depression; duloxetine hydrochloride; paroxetine; oxycodone; antidepressive agents

Supported by the Foundation of Innovative Scientific Research of Jianghan University (YKYCXJJYX18006). Corresponding author: SUN Jianhai, E-mail: sunjian.hai@163.com

癌痛是癌症患者最常见和最令人痛苦的症状,在所有癌症分期中的患病率为50.7%,在晚期癌症患者中为66.4%,其中中重度癌痛的患病率为38.0%,在晚期癌痛中占51.9%[1]。据报道,癌症患者中严重抑郁的患病率是普通人群的4倍,多达四分之一的肿瘤患者有明显的抑郁和焦虑症状[2],且在癌症幸存者中,有慢性疼痛的患者感到抑郁或焦虑的比例更高[3]。癌痛通常会在癌症患者中诱发情绪障碍[4],而抑郁会加重癌痛[5]、促进肿瘤生长[6],癌痛和抑郁同时存在则会极大地影响癌症患者的预后和生活质量。近年来,已有研究报道阿片类药物联用抗抑郁药对癌痛伴抑郁患者的疗效和安全性[7-8],度洛西汀[9-11]或帕罗西汀[12-14]也在多种同时伴有抑郁和疼痛症状的疾病中被证明有效,但在比较单用度洛西汀和帕罗西汀治疗抑郁伴疼痛的疗效研究中得出的结论却不一致,有些研究认为度洛西汀与帕罗西汀的疗效相当[15-16],而有些研究则认为度洛西汀的疗效明显优于帕罗西汀[17-18],且目前仍缺少关于度洛西汀和帕罗西汀作为抗抑郁药与羟考酮缓释片联用对晚期癌痛伴抑郁患者的疗效和安全性的比较研究。因此,本研究对108例晚期癌痛伴抑郁患者进行分组治疗,综合比较两种抗抑郁药物与强阿片类药物联用的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取湖北省第三人民医院2018年7月至2019年9月肿瘤科及疼痛科门诊及住院收治的108例临床资料完整的伴有癌痛和抑郁情绪的晚期癌症患者为研究对象。采用单盲数字随机表法平均分为3组,每组36例(采用G*Power3.1.9.2软件估算样本量,$\alpha=0.05$,$1-\beta=0.8$,effect size=0.25,$\rho=0.75$,每组样本量=每组总人数/重复测量次数=129/5≈26)。给药方案:A组:单用羟考酮缓释片;B组:羟考酮缓释片+帕罗西汀;C组:羟考酮缓释片+度洛西汀。本研究经该院医学伦理委员会批准[2018年伦审(研)第(09)号],患者在入组前均接受主管医师的癌痛规范化治

疗教育,并签署知情同意书。每次评分由 2 名医生分别对每位患者进行,一致性 Kappa 值=0.88,采用单盲(患者的分组情况对评定者设盲)评定。收集每组患者的基线资料,完成 2 个月的随访。

纳入标准:①患者自愿参加本次试验,可持续随访;②无手术治疗、放化疗或生物治疗前景或放弃有效抗癌治疗的患者;③经病理学诊断明确为恶性肿瘤,肿瘤 TNM 分期为Ⅲ ~ Ⅳ期,疼痛和恶性肿瘤直接相关,具有中、重度疼痛[数字评分法(NRS)评分≥4 分],持续时间大于 2 个月;④年龄 18 ~80 岁,意识清楚,能够进行有效沟通、依从性好,对自身抑郁、焦虑和癌痛感受有主诉能力;⑤由心理科医生确定为抑郁或焦虑状态者:抑郁自评量表(SDS) 评分≥ 53 分(标准分),焦虑自评量表(SAS)评分≥50 分(标准分);⑥预计生存期≥3 个月;⑦ECOG 评分≤2 分。

排除标准:①存在中枢神经系统疾病或除抑郁焦虑外的其他精神疾病或有相关家族遗传病史者;②不宜参与试验者(有严重自杀倾向或有医患纠纷倾向或存在药物滥用或成瘾);③入组前 2 周曾行抗抑郁治疗或研究期间,自主联用其他抗抑郁治疗;④存在本研究药物禁忌证(有药物过敏史或研究药物与现服用药物有相互作用或处于哺乳或妊娠阶段);⑤一般状况差(存在器官功能严重异常或生命体征不稳定或诊断为肿瘤急症相关疼痛);⑥无法口服用药者;⑦因严重不良反应而不宜继续试验者。

1.2 治疗方法

A 组:单用盐酸羟考酮缓释片(商品名:奥施康定,制造商:BARD PHARMACEUTICALS LIMITED;规格:5 mg/片或 10 mg/片;J20140124 或 J20140125),起始剂量为每 12 小时 10 mg,既往服用过强阿片类药物则按剂量转换系数表换算为奥施康定的剂量,每 12 小时给药 1 次,整片吞服,若患者出现爆发痛(NRS>3 分)则予以奥施康定单次剂量 50%的盐酸吗啡片(制造商:青海制药厂公司;规格:5 mg/片;H63020014),每 12 小时评估 1 次,如 NRS 大于 3 分或需解救 2 次以上或疼痛影响睡眠,则将奥施康定的单次剂量增加 50%,如此类推,直至 NRS 评分≤3 分时维持该剂量。

B 组:盐酸羟考酮缓释片联用帕罗西汀,盐酸帕罗西汀片(商品名:赛乐特,制造商:葛兰素史克公司;规格:20 mg/片; H10950043) 口服治疗,起始剂量为 20 mg/d,每日早餐时顿服,整片吞服,2 周后根据患者抑郁评分、疼痛评分和耐受情况可加量,每周以 10 mg 量递增,最大不超过 40 mg/d,同时直至 NRS 评分≤3 分时维持该剂量。

C 组:盐酸羟考酮缓释片联用度洛西汀,盐酸度洛西汀肠溶胶囊(商品名:欣百达,制造商:美国礼来公司;规格:30 mg/粒;H20150284)口服治疗,起始剂量为 30 mg/d,不考虑进食情况,2 周后根据患者抑郁评分、疼痛评分和耐受情况最大可加量至 60 mg/d 持续治疗,同时直至 NRS 评分≤3 分时维持该剂量。

B 组和 C 组的初始阿片类药物用法在治疗前 2 周同 A 组,在治疗 2 周后只增加抗抑郁药的剂量而不再增加阿片类药物的剂量。3 组均连续用药治疗 2 个月。

1.3 观察指标及疗效评价标准

①癌痛情况:用数字评分法(NRS)评价,程度划分为:重度:7~10 分;中度:4~6 分;轻度:1~3 分;②抑郁情况:用 SDS 评价,标准分≥ 53 分为有抑郁症状,53~62 分为轻度抑郁,63~72 为中度抑郁,≥73 分为重度抑郁;③焦虑情况:用 SAS 评价,标准分≥ 50 分为有焦虑症状,50~59 分为轻度焦虑,60~69 分为中度焦虑,≥70 分为重度焦虑;④睡眠质量:用匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评价,PSQI 中国修订版有 18 个计分项目,总分 0~21 分,评分越高睡眠越差;⑤羟考酮人均日口服剂量;⑥生活质量:用癌症患者生存质量核心量表(E0RTC QLQ-C30)评价,本研究采用 5 个功能维度(躯体/社会/认知/情绪/角色功能)和总体生活质量进行评价,得分越高表示生活质量越高;⑦主要不良反应。记录治疗前及治疗后 1、2 周,1、2 个月的 NRS、SDS、SAS 评分,治疗前及治疗后 2 个月的羟考酮人均日口服剂量、PSQI 评分、QLQ-C30 评分,治疗后 2 个月的不良反应,并在治疗前及治疗后 2 周、1 个月、2 个月时测血常规、肝肾功能、电解质、心电图等,治疗期间随时测量患者的生命体征。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,各组多时点计量资料采用重复测量方差分析,当时间因素和分组因素有交互作用时用简单效应分析。计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,必要时用 χ^2 分割法作两两比较。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者的基线资料

3 组患者治疗前在性别、年龄、病程、疼痛程度、抑郁程度、焦虑程度、原发肿瘤等方面的差异均无统计学意义($P>0.05$,表 1),具有可比性。

表 1 各组癌痛伴抑郁患者基线资料对比表

项目	A 组(n=36)	B 组(n=36)	C 组(n=36)	F/χ 值[2]	P 值
性别(男/女)(例)	17/19	16/20	17/19	0.074	0.963
年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	53.19±8.95	50.03±7.96	51.61±8.07	1.298	0.278
病程(月,$\bar{x}\pm s$)	14.58±4.61	14.36±3.43	14.44±4.66	0.025	0.975
NRS					
4~6 分(例)	10	10	10	0.000	1.000
7~10 分(例)	26	26	26		
SDS(分,$\bar{x}\pm s$)	67.14±4.20	68.03±4.60	66.81±4.89	0.688	0.505
SAS(分,$\bar{x}\pm s$)	60.72±2.95	61.72±3.33	60.64±3.40	1.253	0.290
原发肿瘤类型(例)					
消化道肿瘤	16	15	15	0.076	0.963
呼吸系统肿瘤	10	12	11	0.262	0.877
生殖系统肿瘤	8	7	9	0.321	0.852
其他	2	2	1	0.605	1.000

2.2 各组患者治疗前后的 NRS 评分

3 组患者在治疗后 NRS 评分均随时间的增加而下降;治疗后各时点均为:C 组<B 组<A 组。治疗后 1 周的 A 组和 B 组、治疗后 1、2 个月的 C 组和 B 组的差异无统计学意义(P>0.05);治疗后 1 周,C 组显著低于 B 组和 A 组(P<0.05);治疗后 2 周,C 组显著低于 B 组、B 组显著低于 A 组(均 P<0.05);治疗后 1、2 个月,C 组和 B 组均显著低于 A 组(P<0.05,见表 2)。

2.3 各组患者治疗前后的 SDS 评分

3 组患者在治疗后 SDS 评分均随时间的增加而下降;治疗后各时点均为:C 组<B 组<A 组。治疗后 1 周,C 组显著低于 B 组、B 组显著低于 A 组(均 P<0.05)。治疗后 2 周、1 个月、2 个月,C 组和 B 组均显著低于 A 组(P<0.05),C 组和 B 组的差异无统计学意义(P>0.05,见表 2)。

2.4 各组患者治疗前后的 SAS 评分

3 组患者在治疗后 SAS 评分均随时间的增加而下降;治疗后各时点均为:C 组<B 组<A 组。治疗后 1 周、1 个月、2 个月,C 组和 B 组的差异均无统计学意义(P>0.05);治疗后 1 周,C 组和 B 组均显著低于 A 组(P<0.05);治疗后 2 周,C 组显著低于 B 组、B 组显著低于 A 组(均 P<0.05);治疗后 1、2 个月,C 组和 B 组均显著低于 A 组(P<0.05,见表 2)。

表 2 各组患者治疗前、后的 NRS、SDS、SAS 评分比较(分,n=36,$\bar{x}\pm s$)

组别	时间点	NRS	SDS	SAS
A 组	治疗前	7.19±1.24	67.14±4.20	60.72±2.95
	治疗后			
	1 周	5.56 ± 0.56^{c}	64.03 ± 3.22^{c}	55.06 ± 3.88^{c}
	2 周	4.53 ± 0.61^{cd}	59.44 ± 5.73^{cd}	51.14 ± 4.64^{cd}
	1 个月	2.06 ± 0.67^{cde}	55.03 ± 4.21^{cde}	48.31 ± 3.76^{cde}
	2 个月	1.89 ± 0.62^{cde}	47.58 ± 2.98^{cdef}	40.44 ± 4.49^{cdef}
B 组	治疗前	7.22±1.42	68.03±4.60	61.72±3.33
	治疗后			
	1 周	5.44 ± 0.61^{c}	59.53 ± 3.38^{bc}	50.69 ± 4.06^{bc}
	2 周	3.89 ± 0.57^{bcd}	50.94 ± 6.37^{bcd}	41.22 ± 4.14^{bcd}
	1 个月	1.61 ± 0.60^{bcde}	41.56 ± 4.30^{bcde}	35.28 ± 3.47^{bcde}
	2 个月	1.33 ± 0.53^{bcde}	31.94 ± 3.36^{bcdef}	24.75 ± 4.05^{bcdef}
C 组	治疗前	7.22±1.46	66.81±4.89	60.64±3.40
	治疗后			
	1 周	5.06 ± 0.63^{abc}	55.50 ± 2.95^{abcd}	50.14 ± 3.94^{bc}
	2 周	3.44 ± 0.56^{abcd}	48.47 ± 6.35^{bcd}	37.08 ± 4.53^{abcd}
	1 个月	1.58 ± 0.77^{bcde}	40.28 ± 4.25^{bcde}	34.92 ± 4.07^{bcd}
	2 个月	1.31 ± 0.52^{bcde}	30.92 ± 3.20^{bcdef}	24.06 ± 4.29^{bcdef}

a:P<0.05,与 B 组比较;b:P<0.05,与 A 组比较;c:P<0.05,与治疗前比较;d:P<0.05,与治疗后 1 周比较;e:P<0.05,与治疗后 2 周比较;f:P<0.05,与治疗后 1 个月比较

2.5 各组患者治疗前、后的羟考酮人均日口服剂量

3组的羟考酮人均日口服剂量在治疗后2个月时均较治疗前增加。治疗后2个月,C组与治疗前的差异无统计学意义($P>0.05$),A组和B组均显著高于治疗前($P<0.05$)。治疗后2个月,羟考酮人均日口服剂量:C组<B组<A组,C组和B组的差异无统计学意义($P>0.05$),C组和B组均显著低于A组($P<0.05$,见表3)。

2.6 各组患者治疗前后的睡眠质量对比

3组的PSQI评分在治疗后2个月时均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后2个月,PSQI评分:C组<B组<A组,C组和B组的差异无统计学意义($P>0.05$),C组和B组均显著低于A组($P<0.05$,见表3)。

2.7 各组患者治疗前后的生活质量对比

3组的各项生活质量评分在治疗后2个月时均较治疗前上升,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后2个月,躯体功能、社会功能、认知功能、情绪功能和总体生活质量评分:C组>B组>A组,C组和B组的差异无统计学意义($P>0.05$),C组和B组均显著高于A组($P<0.05$)。治疗后2个月,3组的角色功能评分的差异均无统计学意义($P>0.05$,见表4)。

2.8 各组患者治疗2个月后的不良反应对比

3组患者在治疗后2个月时不良反应的差异均无统计学意义($P>0.05$,表5),经对症治疗或剂量调整后均逐渐减轻或消失。3组患者在治疗期间均无生命体征不稳定,且在治疗后2周、1个月、2个月时均未出现与用药相关的血常规、肝肾功能、电解质、心电图等异常情况。

表3 各组患者治疗前、后的羟考酮人均日口服剂量及PSQI评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	羟考酮人均日口服剂量/mg		PSQI评分	
		治疗前	治疗后2个月	治疗前	治疗后2个月
A组	36	63.81±7.38	77.81±5.43[b]	14.97±2.47	3.72±2.02[b]
B组	36	62.36±7.36	65.83±6.09[ab]	14.94±2.44	2.11±1.51[ab]
C组	36	63.08±7.04	65.72±6.48[a]	15.06±2.51	1.97±1.73[ab]

a:$P<0.05$,与A组比较;b:$P<0.05$,与治疗前比较

3 讨论

随着抗肿瘤治疗的技术和方式越来越多,癌症患者的存活率正在提高,越来越多的人在接受癌症相关治疗后寿命延长,然而癌症幸存者的一个共同问题和担忧是疼痛[19],尤其是晚期癌痛患者,在面临着中重度癌痛的同时往往合并抑郁、焦虑等情绪障碍,而有许多研究都表明抑郁与恶性肿瘤、抑郁与癌痛常常共存,且互为因果、相互促进[4,20-21]。由于疼痛和抑郁诱导的神经可塑性改变与神经生物学机制改变之间存在相当大的重叠,这种重叠就会促进慢性疼痛诱导的抑郁症发生、发展[5]。这导致晚期癌痛伴抑郁患者常常会陷入一个"恶性肿瘤-癌痛-抑郁"的恶性循环,大大地降低了晚期癌症患者的生活质量[22]。美国国家综合癌症网络(NCCN)成人癌痛指南[23]从2018年开始就

表4 各组患者治疗前、后的生活质量评分(QLQ-C30)(分,$n=36$,$\bar{x}\pm s$)

组别	时间点	躯体功能	社会功能	认知功能	情绪功能	角色功能	总体生活质量
A组	治疗前	63.22±3.40	60.81±4.60	62.19±3.34	58.5±3.32	58.69±3.54	63.03±3.05
	治疗后2个月	67.69±4.00[b]	63.08±3.25[b]	67.72±3.00[b]	65.78±3.85[b]	66.92±3.83[b]	69.53±3.46[b]
B组	治疗前	62.78±2.97	61.42±3.59	62.06±3.93	58.61±2.84	58.08±3.38	62.22±2.97
	治疗后2个月	71.53±3.99[ab]	68.39±3.89[ab]	72.56±3.89[ab]	76.97±4.18[ab]	68.58±3.12[b]	77.25±3.05[ab]
C组	治疗前	62.92±3.06	60.86±3.46	62.00±3.62	58.19±2.97	58.58±3.17	62.64±3.28
	治疗后2个月	72.78±4.43[ab]	69.58±3.80[ab]	73.36±3.13[ab]	77.39±4.24[ab]	68.42±4.00[b]	77.36±4.06[ab]

a:$P<0.05$,与A组相比;b:$P<0.05$,与治疗前相比

表5 各组患者治疗2个月后的不良反应[例(%),$n=36$]

组别	恶心、呕吐	便秘	食欲不振	口干、多汗	头晕、嗜睡	皮肤瘙痒	排尿困难
A组	8(22.2%)	20(55.6%)	12(33.3%)	3(8.3%)	10(27.8%)	4(11.1%)	8(22.2%)
B组	6(16.7%)	16(44.4%)	9(25.0%)	3(8.3%)	9(25.0%)	2(5.6%)	4(8.3%)
C组	6(16.7%)	17(47.2%)	7(19.4%)	2(5.6%)	7(19.4%)	2(5.6%)	3(5.6%)
χ^2值	0.491	0.963	1.832	0.404	0.709	1.039	4.785
P值	0.782	0.618	0.400	1.000	0.701	0.726	0.116

将之前提出的“4A”疼痛管理的目标改成了“5A”疼痛管理的目标,多增加了一条“Affect:疼痛和情绪之间的关系”,以此强调了应在止痛治疗的同时予以改善情绪治疗的重要性[24]。最近的一项为期4年的大型前瞻性队列研究[2]的结果也表示坚持服用抗抑郁药可以降低癌症患者的过早死亡率。

本研究中,使用度洛西汀的C组在治疗1周后NRS和SDS评分的下降程度显著大于使用帕罗西汀的B组和仅使用羟考酮缓释片的A组,说明度洛西汀改善疼痛和抑郁的作用比帕罗西汀快,在1周内起效,而SAS评分的下降程度在治疗后2周显著大于帕罗西汀组,但在治疗后1个月及以后使用度洛西汀的患者NRS、SDS、SAS评分均与帕罗西汀组的差异无统计学意义,且均显著小于仅使用羟考酮缓释片组,说明羟考酮缓释片与度洛西汀或帕罗西汀联用改善晚期癌痛伴抑郁患者的疼痛、抑郁、焦虑的效果在治疗后1个月达到相似,且均好于仅使用羟考酮缓释片的患者。这可能与度洛西汀是一种5-HT和NE再摄取抑制剂(SNRIs)有关,且与文拉法辛不同,度洛西汀在低剂量时也能平衡、高效地抑制5-HT和NE双重再摄取,发挥双通道作用[7,25],明显提高大脑和脊髓中的5-HT和NE浓度,调节下行抑制通路的中缝核与蓝斑核,提高疼痛阈值[26],而帕罗西汀属于单通道的选择性5-HT再摄取抑制剂,故度洛西汀起效比帕罗西汀更快,能及时缓解疼痛和抑郁症状,与MARTINEZ等[27]报告的结果相符。一项在东亚进行的为期6个月的国际、前瞻性、非干预性观察研究[17]也证实控制疼痛症状在抑郁症治疗中的重要性及度洛西汀相对于SSRIs至少对同时患有疼痛和抑郁症的患者具有潜在优势。本研究中,治疗后2周、1个月、2个月时C组和B组的SDS评分的差异无统计学意义,说明两者在治疗抑郁症状上疗效相似,这与一项包含7项随机、对照、双盲试验的Meta分析[28]结果相符。

有数据表明,80%的晚期肿瘤患者会出现癌痛,其中的30%为神经病理性癌痛[29],度洛西汀作为一种辅助镇痛药尤其可以减轻单用羟考酮缓释片所不能解除的神经病理性癌痛[30],且能够减少阿片类药物的使用剂量[31],与本研究得到的结果类似。本研究中,3组患者的羟考酮人均日口服剂量在治疗后2个月均增加,其中度洛西汀组与帕罗西汀组的差异无统计学意义,2组均显著低于仅使用羟考酮缓释片组,但仅度洛西汀组在治疗后2个月与治疗前的剂量相比差异无统计学意义,说明度洛西汀能明显降低羟考酮的用量。有研究显示,羟考酮缓释片对中度疼痛、内脏痛患者的疗效强于重度疼痛、混合性疼痛患者[32],故同时使用度洛西汀和羟考酮可以起到互补镇痛的作用。

YENNURAJALINGAM等[33]研究的结果显示晚期癌症患者的睡眠质量与抑郁和焦虑密切相关,睡眠障碍更多地与情绪困扰(抑郁和焦虑)有关,而疼痛、睡眠障碍、抑郁和焦虑等控制不良的症状会显著降低患者的功能状态和生活质量[34],通常这些症状可能同时或以级联形式出现[35],因此,同时改善这些症状能起到相辅相成的作用。本研究中,在治疗后2个月,3组患者的PSQI评分均下降,度洛西汀组与帕罗西汀组的差异无统计学意义,但显著低于仅用羟考酮缓释片组,说明羟考酮缓释片与度洛西汀或帕罗西汀联用均能改善晚期癌痛伴抑郁患者的睡眠质量,且显著好于仅用羟考酮缓释片组。在治疗后2个月,3组患者的生活质量评分均上升,但仅在角色功能评分上3组的差异均无统计学意义,在其余评分上,度洛西汀组显著高于仅用羟考酮缓释片组,且与帕罗西汀组的差异无统计学意义,说明羟考酮缓释片与度洛西汀联用能改善晚期癌痛伴抑郁患者的生活质量,且显著好于仅用羟考酮缓释片组,并与帕罗西汀组相似。在不良反应方面,结果显示3组在治疗后2个月时的差异无统计学意义,且均无严重而不可逆转的不良反应,说明度洛西汀联用羟考酮缓释片对晚期癌痛伴抑郁患者安全性较好,且与其他两组相似。

综上所述,可得出羟考酮缓释片伍用度洛西汀比伍用帕罗西汀对晚期癌痛伴抑郁患者起效更快,能有效控制癌痛,改善抑郁、焦虑、睡眠质量、生活质量,减少羟考酮的使用剂量,且不增加不良反应的发生,安全性较好。但本研究未对癌痛的性质进一步分类进行亚组比较,且样本量较小,还需进行更大样本、多中心、随访时间更长的前瞻性随机对照试验来进一步证实本研究的结论,使晚期癌痛伴抑郁患者真正获益,减少不必要的痛苦。

志谢 感谢江汉大学附属湖北省第三人民医院肿瘤科和疼痛科的医护人员对本研究的支持与指导。

参考文献:

[1] ZHAO X X, CUI M, GENG Y H, *et al*. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of palliative care for pain among Chinese adults with cancer[J]. BMC Palliat Care, 2019, 18(1): 69. DOI:10.1186/s12904-019-0456-z.

[2] SHOVAL G, BALICER R D, FELDMAN B, *et al*. Adherence to antidepressant medications is associated with reduced premature mortality in patients with cancer: a nationwide

cohort study[J]. Depress Anxiety, 2019, 36(10): 921-929. DOI:10.1002/da.22938.

[3] SANFORD N N, SHER D J, BUTLER S S, *et al*. Prevalence of chronic pain among cancer survivors in the United States, 2010-2017[J]. Cancer, 2019, 125(23): 4310-4318. DOI:10.1002/cncr.32450.

[4] KHEMIRI S, BEN THABET J, BEN KRIDIS W, *et al*. Psychoaffective repercussions of pain in cancer patients[J]. Cancer Radiother, 2019, 23(3): 188-193. DOI:10.1016/j.canrad.2018.09.002.

[5] SHENG J Y, LIU S, WANG Y C, *et al*. The link between depression and chronic pain: neural mechanisms in the brain[J]. Neural Plast, 2017, 2017: 9724371. DOI:10.1155/2017/9724371.

[6] 燕晓茹, 陈恂, 张培彤. 近十年癌性抑郁相关危险因素研究现状[J]. 中医杂志, 2018, 59(19): 1694-1698. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2018.19.019.
YAN X R, CHEN X, ZHANG P T. Research status of risk factors related to cancer depression in recent ten years[J]. J Tradit Chin Med, 2018, 59(19): 1694-1698. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2018.19.019.

[7] GRASSI L, NANNI M G, RODIN G, *et al*. The use of antidepressants in oncology: a review and practical tips for oncologists[J]. Ann Oncol, 2018, 29(1): 101-111. DOI:10.1093/annonc/mdx526.[PubMed]

[8] 曾媛, 孙建海. 阿片类药物联用抗抑郁药治疗晚期癌痛伴抑郁的研究进展[J]. 江汉大学学报(自然科学版), 2020, 48(2): 41-47. DOI:10.16389/j.cnki.cn42-1737/n.2020.02.007.
ZENG Y, SUN J H. Progress in diagnosis and treatment on pain with depression in advanced cancer[J]. J Jianghan Univ (Nat Sci Ed), 2020, 48(2): 41-47. DOI:10.16389/j.cnki.cn42-1737/n.2020.02.007.

[9] LUNN M P, HUGHES R A, WIFFEN P J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014,1(1): CD007115. DOI:10.1002/14651858.cd007115.pub3.

[10] MUSCATELLO M R A, ZOCCALI R A, PANDOLFO G, *et al*. Duloxetine in psychiatric disorders: expansions beyond major depression and generalized anxiety disorder[J]. Front Psychiatry, 2019, 10: 772. DOI:10.3389/fpsyt.2019.00772.

[11] GAYNOR P J, GOPAL M, ZHENG W, *et al*. A randomized placebo-controlled trial of duloxetine in patients with major depressive disorder and associated painful physical symptoms[J]. Curr Med Res Opin, 2011, 27(10): 1849-1858. DOI:10.1185/03007995.2011.609539.

[12] 谢旖静, 张鹏. 帕罗西汀对老年骨折伴焦虑抑郁患者术后心理状态及疼痛介质的影响[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(10): 590-593. DOI:10.3969/j.issn.1672-8629.2017.10.004.
XIE Y J, ZHANG P. Effect of paroxetine on postoperative psychological state and pain mediators in eldly fractured patients with anxiety and depression[J]. Chin J Pharmacovigil, 2017, 14(10): 590-593. DOI:10.3969/j.issn.1672-8629.2017.10.004.

[13] 朱晓波, 常快乐, 李文. 心理干预联合帕罗西汀治疗慢性疼痛伴焦虑和抑郁效果观察[J]. 人民军医, 2019, 62(10): 958-960.
ZHU X B, CHANG K L, LI W. Effect of psychological intervention combined with paroxetine in the treatment of chronic pain with anxiety and depression[J]. People Mil Surg, 2019, 62(10): 958-960.

[14] 闫秀玲. 帕罗西汀治疗癌症晚期患者疼痛的临床疗效[J]. 中国医师进修杂志, 2012, 35(27): 53-55. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2012.27.021.
YAN X L. Clinical efficacy of paroxetine in the treatment of pain in patients with advanced cancer[J]. Chin J Postgraduates Med, 2012,35(27): 53-55. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2012.27.021.

[15] WANG Z Y, XU X F, TAN Q R, *et al*. Treatment of major depressive disorders with generic duloxetine and paroxetine: a multi-centered, double-blind, double-dummy, randomized controlled clinical trial[J]. Shanghai Arch Psychiatry, 2015, 27(4): 228-236. DOI:10.11919/j.issn.1002-0829.215064.

[16] THALER K J, MORGAN L C, VAN NOORD M, *et al*. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants for accompanying anxiety, insomnia, and pain in depressed patients: a systematic review[J]. Depress Anxiety, 2012, 29(6): 495-505. DOI:10.1002/da.21951.

[17] HONG J, NOVICK D, MONTGOMERY W, *et al*. Real-world outcomes in patients with depression treated with duloxetine or a selective serotonin reuptake inhibitor in East Asia[J]. Asia-Pac Psychiatry, 2016, 8(1): 51-59. DOI:10.1111/appy.12178.

[18] 张艳, 唐茂芹. 度洛西汀与帕罗西汀治疗伴有疼痛症状的抑郁障碍的对照研究[J]. 中国药房, 2011, 22(12): 1087-1089.
ZHANG Y, TANG M Q. Comparative study of dutoxetine vs. paroxetine in the treatment of pain symptom in patients with depressive disorders[J]. China Pharm, 2011, 22(12): 1087-1089.

[19] ARMOOGUM J, HARCOURT D, FOSTER C, *et al*. The experience of persistent pain in adult cancer survivors: a qualitative evidence synthesis[J]. Eur J Cancer Care, 2020, 29(1): e13192. DOI:10.1111/ecc.13192.

[20] KIM H J, MALONE P S. Roles of biological and psychosocial factors in experiencing a psychoneurological symptom

cluster in cancer patients[J]. Eur J Oncol Nurs, 2019, 42: 97-102. DOI:10.1016/j.ejon.2019.08.005.

[21] 黄菁, 巫云立, 沈红梅. 癌性疼痛伴抑郁状态的治疗进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(7): 1188-1190, 1195. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.07.026.
HUANG J, WU Y L, SHEN H M. Advances in treatment of cancer pain with depression[J]. Chongqing Med, 2019, 48(7): 1188-1190, 1195. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.07.026.

[22] OSTUZZI G, BENDA L, COSTA E, *et al*. Efficacy and acceptability of antidepressants on the continuum of depressive experiences in patients with cancer: Systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41(8): 714-724. DOI:10.1016/j.ctrv.2015.06.003.

[23] SWARM R A, PAICE J A, ANGHELESCU D L, *et al*. Adult cancer pain, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Cancer Netw, 2019, 17(8): 977-1007. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0038.

[24] OSTUZZI G, MATCHAM F, DAUCHY S, *et al*. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 4(4): CD011006. DOI: 10.1002/14651858.CD011006.pub3

[25] 李秀玉, 王晓静, 腰向颖, 等. 癌性疼痛与抑郁障碍[J]. 转化医学杂志, 2013, 2(1): 48-50. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2013.01.013.
LI X Y, WANG X J, YAO X Y, *et al*. Cancer pain and depression[J]. Transl Med J, 2013, 2(1): 48-50. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2013.01.013.

[26] 秦保健, 李琳. 度洛西汀与帕罗西汀治疗以躯体疼痛为主诉的老年抑郁症患者的对照研究[J]. 国际医药卫生导报, 2017, 23(17): 2749-2751. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2017.17.030.
QIN B J, LI L. Duloxetine versus paroxtine for elderly patients with depression whose main symptom was body pain[J]. Int Med Heal Guid News, 2017, 23(17): 2749-2751. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2017.17.030.

[27] MARTINEZ J M, KATON W, GREIST J H, *et al*. A pragmatic 12-week, randomized trial of duloxetine versus generic selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of adult outpatients in a moderate-to-severe depressive episode[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2012, 27(1): 17-26. DOI:10.1097/YIC.0b013e32834ce11b.[LinkOut]

[28] 朱建峰, 金卫东, 孙峰俐. 度洛西汀治疗抑郁症临床疗效及安全性国内研究的 meta 分析[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(9): 858-864. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2018.09.018.
ZHU J F, JIN W D, SUN F L. Efficacy and safety of duloxetine for depression in China: a meta-analysis[J]. Chin J Behav Med Brain Sci, 2018, 27(9): 858-864. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2018.09.018.

[29] 汪品嘉, 李鑫, 姚文秀. 癌性神经病理性疼痛的辅助镇痛药物研究进展[J]. 实用医药杂志, 2019, 36(1): 77-80. DOI:10.14172/j.issn1671-4008.2019.01.027.
WANG P J, LI X, YAO W X. Current medication of cancerous neuropathic pain by using adjuvant analgesics[J]. Pract J Med Pharm, 2019, 36(1): 77-80. DOI: 10.14172/j.issn1671-4008.2019.01.027.

[30] YOON S Y, OH J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management[J]. Korean J Intern Med, 2018, 33(6): 1058-1069. DOI: 10.3904/kjim.2018.162.

[31] GUAN J, TANAKA S, KAWAKAMI K. Anticonvulsants or antidepressants in combination pharmacotherapy for treatment of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin J Pain, 2016, 32(8): 719-725. DOI:10.1097/AJP.0000000000000310.

[32] 崔剑, 陈建平, 郭芳, 等. 盐酸羟考酮缓释片在中重度成人癌痛门诊治疗中的疗效及安全性[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(3): 297-301. DOI:10.13753/j.issn.1007-6611.2018.03.019.
CUI J, CHEN J P, GUO F, *et al*. Efficacy and safety of oxycodone hydrochloride sustained release tablet in outpatient treatment of moderate or severe adult cancer pain[J]. J Shanxi Med Univ, 2018, 49(3): 297-301. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2018.03.019.

[33] YENNURAJALINGAM S, TAYJASANANT S, BALACHANDRAN D, *et al*. Association between daytime activity, fatigue, sleep, anxiety, depression, and symptom burden in advanced cancer patients: a preliminary report[J]. J Palliat Med, 2016, 19(8): 849-856. DOI:10.1089/jpm.2015.0276.

[34] YENNURAJALINGAM S, KANG D H, HWU W J, *et al*. Cranial electrotherapy stimulation for the management of depression, anxiety, sleep disturbance, and pain in patients with advanced cancer: a preliminary study[J]. J Pain Symptom Manag, 2018, 55(2): 198-206. DOI:10.1016/j.jpainsymman.2017.08.027.

[35] KWEKKEBOOM K L, ZHANG Y Z, CAMPBELL T C, *et al*. Randomized controlled trial of a brief cognitive-behavioral strategies intervention for the pain, fatigue, and sleep disturbance symptom cluster in advanced cancer[J]. Psychooncology, 2018, 27(12): 2761-2769. DOI:10.1002/pon.4883.

(**收稿**:2020-05-08;**修回**:2020-07-04)

(编辑 汪勤俭)