

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.29.020

## 丁丙诺啡透皮贴剂控制肩周炎患者疼痛的效果观察\*

蔡承魁<sup>1#</sup> 田丽颖<sup>2#</sup> 马琼<sup>1</sup> 贲喆<sup>1</sup> 丁勇<sup>1</sup> 韩康<sup>3</sup> 马保安<sup>1Δ</sup>

(1 第四军医大学唐都医院骨科 陕西 西安 710038; 2 第四军医大学唐都医院麻醉科 陕西 西安 710038;

3 济南军区总医院脊髓修复科 山东 济南 250000)

**摘要 目的:**探讨丁丙诺啡透皮贴剂治疗肩关节周围炎的患者对于疼痛的缓解效果和肩关节活动功能的改善作用。**方法:**搜集本院近5年来门诊就诊及住院治疗的肩周炎患者152例,全部患者均规范化按照VAS评分使用镇痛药物。其中,78例患者在达到中度及以上疼痛水平时,额外加用丁丙诺啡透皮贴剂。每隔3月通过电话随访量化患者疼痛评分变化情况,门诊随访检查患者肩关节活动功能,并使用Constant-Murley肩关节功能评分量表进行数字化评估。**结果:**152例肩周炎患者在治疗观察期间,疼痛及肩关节活动功能均有一定程度的缓解和改善,在观察期末,平均Constant-Murley肩关节功能评分保持于80分水平。在治疗观察期内,外用丁丙诺啡透皮贴剂的患者在6-18月期间时,Constant-Murley肩关节功能评分上升速度明显高于对照组( $P<0.05$ )。**结论:**丁丙诺啡透皮贴剂可以加快肩周炎患者的康复速度,提升肩周炎患者在治疗期间的生活质量。

**关键词:**肩周炎;丁丙诺啡

中图分类号:R685 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2017)29-5690-04

## Observation on the Effect of Buprenorphine Transdermal Patch on the Pain of Patients with Scapulohumeral Periarthritis\*

CAI Cheng-kui<sup>1#</sup>, TIAN Li-ying<sup>2#</sup>, MA Qiong<sup>1</sup>, YUN Zhe<sup>1</sup>, DING Yong<sup>1</sup>, HAN Kang<sup>3</sup>, MA Bao-an<sup>1Δ</sup>

(1 Department of Orthopedics, Tangdu hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China;

2 Department of Anesthesiology, Tangdu hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China;

3 Department of Spinal Cord Injury, General Hospital of Jinan Military Area Command of Chinese PLA, Ji'nan, Shandong, 250000, China)

**ABSTRACT Objective:** To evaluate the effect of using buprenorphine transdermal patch in the treatment of patients with periarthritis of shoulder. **Methods:** 152 cases of periarthritis of shoulder in outpatient and inpatient treatment in our hospital were collected in recent 5 years. All patients were standardized using analgesics according to the VAS score. Buprenorphine transdermal patch was added in 78 patients with moderate to severe pain. All the patients were followed up by telephone in every 3 months to quantify the changes of pain score, and the shoulder joint function was examined by using Constant-Murley shoulder function score scale at each time of outpatient follow-up. **Results:** 152 cases of scapulohumeral periarthritis patients were observed. Pain and shoulder joint function of the whole patients has a certain degree of mitigation and improvement. In the end of the observation, the average Constant-Murley score was up to 80 points. In the observation period, the Constant-Murley shoulder function score in the buprenorphine transdermal patch group is obviously higher than control group in the time of 6 to 18 months ( $P<0.05$ ). **Conclusions:** Through using buprenorphine transdermal patch, it can speed up the rehabilitation and improve the quality of life of patients suffered from periarthritis of shoulder.

**Key words:** Scapulohumeral periarthritis; Buprenorphine

**Chinese Library Classification(CLC):** R685 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2017)29-5690-04

### 前言

肩周炎是指发生于肩关节运动复合体周围的炎症,是肩关节周围的滑膜、关节囊、韧带、肌腱、滑囊等解剖结构由于慢性累积性损伤及退行性变引起的一种非细菌性炎症反应,临床表现常常为渐进性肩关节疼痛、活动障碍。肩周炎发病缓慢,易被忽视,病程持续时间长,严重影响患者的工作及生活<sup>[1]</sup>。我国肩周炎患者年发病率约为8%<sup>[2]</sup>,且近些年呈明显上升趋势<sup>[3]</sup>。关

于肩周炎的具体发病机制,目前国际上尚无定论,由此也无特效的根治性治疗方法。目前,肩周炎的治疗主要采用中西医结合的方式,目的在于减轻疼痛,尽早恢复关节活动功能。而在进行肩关节活动锻炼的治疗康复期内,患者及医生面临的最大困扰就是疼痛。镇痛效果可直接影响肩周炎患者的治疗效果。本研究在对肩周炎患者使用标准化镇痛药物的同时,对部分人群加用了丁丙诺啡透皮贴剂,观察及评价其对于肩周炎患者镇痛及康复锻炼过程的影响。

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81201633);济南军区总医院院长基金项目(2015ZX01)

作者简介:蔡承魁(1984-),博士,主治医师,主要从事骨科疾病的治疗及研究,电话:86-029-84777591, E-mail:157012827@qq.com

# 为共同第一作者

Δ 通讯作者:马保安(1962-),主任医师,博士生导师,电话:15621850979, E-mail:33672764@qq.com

(收稿日期:2017-03-26 接受日期:2017-04-10)

## 1 材料和方法

### 1.1 病例选取标准

选择 2001 年至 2015 年在本院门诊及住院处确诊肩周炎的患者共 152 例。选择标准为:①存在不同程度的肩部疼痛、肩关节活动受限,部分肩周肌肉存在压痛点,严重者存在肩周肌肉萎缩;②通过肩关节 X 线片、CT 及 MRI 检查排除肩部骨折、脱位、肩袖损伤、关节感染、肱二头肌长头肌腱炎、肩部肿瘤、肩关节退行性骨关节炎;③患者病程均持续超过 3 个月以上。

### 1.2 疼痛分级标准

患者的疼痛程度采用视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 进行分级。以数字 0-10 表示疼痛程度,0 为无痛,10

为最痛。定义 1~3 分为轻度疼痛,4~6 分为中度疼痛,7~10 分为重度疼痛。

### 1.3 治疗分组

在 152 例随访病例中,全部患者均按照 VAS 评分规范化使用镇痛药物治疗,轻度疼痛使用非甾体类抗炎药(如对乙酰氨基酚),中度疼痛使用 COX-II 受体抑制剂(如塞来昔布胶囊、依托考昔片),重度疼痛使用口服阿片类药物(如吗啡、羟考酮、曲马多、芬太尼)。跟踪随访时间为 24 月,随访方式主要以门诊检查及电话沟通方式进行。其中,有 78 例患者在达到中度及以上疼痛程度时,额外加用丁丙诺啡透皮贴剂。两组患者一般情况对比异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般情况对比

Table 1 Comparison of the general condition between two groups

Group	Cases	Age(year)	Sex		Weight(kg.)	The initial Constant-Murley score of shoulder joint
			male	female		
Buprenorphine transdermal patch group	78	47.1± 15.3	26	52	61.2± 13.8	41.6± 9.97
Control group	74	46.8± 18.8	29	45	63.5± 14.9	40.9± 10.1

### 1.4 观察指标

每隔 3 月由同一名医师使用 Constant-Murley 肩关节功能评分表对患者进行详细评估。

### 1.5 统计学分析

实验所得数据采用 SPSS 22.0 软件进行分析,组内不同时间点数据比较使用单因素方差分析,两组间比较使用 t 检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

历经 24 个月,对 152 例肩周炎患者进行随访调查,总结并分析 Constant-Murley 肩关节功能评分结果见图 1(\*,  $P<0.05$ )。从总体趋势上可见,两组肩周炎患者在随访第 24 月时,平均 Constant-Murley 肩关节功能评分都可致 80 分左右,但丁丙诺啡透皮贴剂组在随访第 18 月时,评分已经达到曲线的平台期,而对照组直至随访第 21~24 月时,评分才接近实验组曲线的平台期。进一步分析数据发现,在随访第 6~18 月期间,与对照组相比,丁丙诺啡透皮贴剂组平均 Constant-Murley 评分较高,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。两组其他时间点 Constant-Murley 评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

肩周炎的病理生理过程可被拆分成 3 个阶段,分别为凝冻期,冻结期及解冻期。在肩周炎早期,主要病理改变为关节囊内的滑膜皱襞相互粘连,肌腱、腱鞘之间粘连,导致肩关节出现活动时的不适,活动受限及疼痛。进一步发展下去,会进入冻结期,表现为关节囊挛缩,滑膜充血、水肿,韧带、肌腱挛缩,组织弹性大幅下降,致使肩关节出现活动功能明显受限并疼痛,越是活动时疼痛,越是不愿主动活动肩关节,导致肩关节周围肌

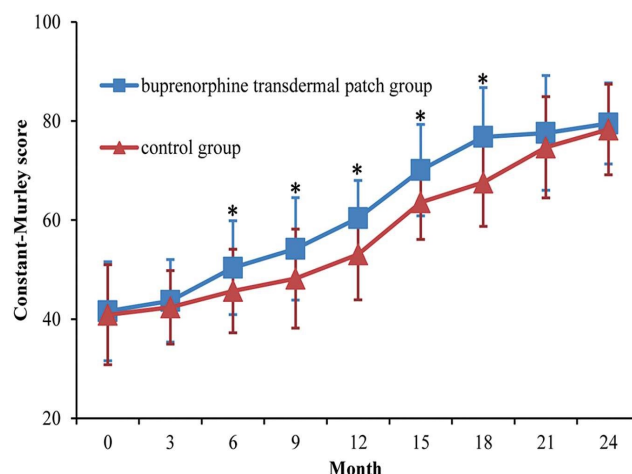


图 1 两组治疗前后 Constant-Murley 肩关节功能评分对比

Fig.1 Comparison of the Constant-Murley shoulder joint function score between two groups before and after treatment

带、肌腱进一步挛缩、粘连,形成恶性循环,最终形成冻结肩。在上述两个时期内,若经过系统的镇痛及有效的肩关节活动锻炼,可将局部炎症逐渐减轻,恢复肩关节的部分活动功能,这在病理学上称为解冻期<sup>[9]</sup>。肩周炎治疗介入时期越早,将来保留的肩关节活动功能越好。但在肩周炎的治疗过程中,医生和患者共同面对的难题是镇痛。可以毫不为过的说,疼痛几乎伴随着肩周炎患者的整个治疗过程,肩周炎治疗周期的长短及最终的转归也与患者的疼痛控制效果息息相关。针对镇痛,中西医各有方法。中医主要采用针灸、中药、小针刀等手段帮助肩周炎患者在进行功能锻炼的同时减缓疼痛。西医则使用镇痛药物、局部封闭、全麻下肩关节松解等方式使患者尽早摆脱肩关节疼痛及活动受限的困扰<sup>[9]</sup>。目前,传统的镇痛药物剂型主要有口服和

针剂两种。这两种剂型的药物存在各自的缺点,如口服制剂的药物利用率差,长时间应用可加重胃肠道负担,甚至损害消化功能,造成药物性胃肠道疾病,致使患者口服镇痛药物的依从性下降。而针剂型镇痛药虽然药物利用率高,镇痛效果强,但注射剂本身在操作过程中就会引起患者不适甚至疼痛,消毒不严格还易引发感染,长期使用更会给患者带来精神上的负担甚至恐惧。近些年来,一些透皮吸收剂型的药物逐渐显露出其独特的优势。透皮吸收剂是将药物贴敷于皮肤表面,使药物通过皮肤,进入皮下毛细血管,汇合进入血液循环,产生中枢或外周的镇痛作用。丁丙诺啡透皮贴剂就是这一类药物中的典型代表。

丁丙诺啡是  $\mu$  阿片受体部分激动剂,其化学结构与吗啡相似,对阿片类受体具有激动作用<sup>[6,7]</sup>。但其某些基团又与纳洛酮相似,具有拮抗阿片受体的作用。因此,其具有激动与拮抗阿片类受体的双重作用,这从药理上就大大降低了长期大剂量使用该药物引发患者药物成瘾性的可能<sup>[8-11]</sup>。研究表明丁丙诺啡可用于戒毒<sup>[12-14]</sup>及抑郁<sup>[15]</sup>。此外,丁丙诺啡镇痛作用极强<sup>[16]</sup>。在同等药物浓度下,其镇痛强度约为吗啡的 75~100 倍<sup>[18]</sup>,镇痛活性为吗啡的 25 倍<sup>[17]</sup>,镇痛持续时间为吗啡的 1.5~3 倍<sup>[19,20]</sup>。如此强大的镇痛效能注定了小剂量使用该药物即可达到满意的镇痛效果<sup>[21,22]</sup>。此外,丁丙诺啡与非甾体类抗炎药不同,其镇痛作用无 "天花板" 效应<sup>[23-25]</sup>。与吗啡和芬太尼等中枢镇痛药物相比,其作用的主要中枢位点在脊神经,对大脑神经影响微小,所以其长期或大剂量应用造成呼吸抑制的风险也随之大幅度降低<sup>[26]</sup>。最值得注意的,丁丙诺啡具有高脂溶性的特点,其辛醇 / 水的分配系数是 1217<sup>[27]</sup>,因此具有良好的皮肤渗透能力,能够经皮肤吸收<sup>[28,29]</sup>。且有研究表明使用丁丙诺啡透皮贴剂可以有效治疗慢性疼痛<sup>[31,31]</sup>。

本研究随访并调查了使用丁丙诺啡透皮贴剂与使用常规镇痛药物的肩周炎患者的病程发展及转归。目前关于丁丙诺啡透皮贴剂用于控制肩周炎镇痛的研究国内外鲜有报道,关于肩周炎镇痛,国内主要研究热点集中在中医针灸方面,国外研究偏向于肩关节的功能锻炼及系统化、阶梯化镇痛。依照标准化镇痛指南及药物说明书,丁丙诺啡透皮贴剂可被应用于非阿片类药物不能控制的慢性疼痛。但针对丁丙诺啡透皮贴剂的镇痛研究主要集中于外科术后及骨性关节炎镇痛,针对肩周炎镇痛的研究尚未见报道。在本研究人群中,有 78 例患者在达到中度及以上疼痛程度时,额外加用了丁丙诺啡透皮贴剂。这种镇痛治疗方式完全符合镇痛原则及药物说明。由于肩周炎患者经过医生指导及患者的积极配合,病人大多能够在 2 年内达到不影响生活的程度。而本实验在第 21~24 月时的两组评分结果恰好反应出该疾病的最终转归。随访结果显示使用丁丙诺啡透皮贴剂作为辅助镇痛药物的患者在随访第 6~18 月期间的疼痛及肩关节功能较对照组有明显改善。且使用了丁丙诺啡透皮贴剂的肩周炎患者在第 18 月时平均 Constant-Murley 肩关节功能评分便已达 80 分左右。这说明应用该药物可以加快肩周炎患者的康复速度,提升肩周炎患者在治疗期间的生活质量。但其对于疼痛的控制是否真正有效,对于肩周炎患者的肩关节功能恢复是否有所帮助,仍需要临床上长久的仔细观察与耐心对比。

此外,本研究主要采用了 Constant-Murley 肩关节功能评分进行量化评价,但在国际上肩关节功能评分系统有数种(如

ASES、SPADI、OSS、SST、UCLA、OSIS、WOSI、Constant-Murley 等),这些评分系统都存在着各种缺陷,到目前为止尚未有世界公认统一的肩关节功能评分系统出现。本研究仅选用了目前在学术界较为广泛使用的一种肩关节评分系统,因此结果可有待于进一步的研究证实。

总之,本研究结果证实,使用丁丙诺啡透皮贴剂可以加快肩周炎患者的康复速度,提升肩周炎患者在治疗期间的生活质量。

### 参考文献(References)

- [1] 李青青,马晓晶,王韵. 灸法治疗肩周炎临床研究概况 [J]. 云南中医学院学报, 2011, 34(3): 68-70  
Li Qing-qing, Ma Xiao-jing, Wang Yun. Clinical study of moxibustion for treatment of periarthritis of shoulder [J]. Journal of Yunnan College of Traditional Chinese Medicine, 2011, 34(3): 68-70
- [2] 郭长发,陈敏. 肩周炎的诊治与康复[M]. 北京:中国医药科技出版社, 1993  
Guo Chang-fa, Chen Min. Diagnosis and treatment of periarthritis of shoulder [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 1993
- [3] 郝瑞洪. 康复疗法治疗肩周炎 46 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 20(9): 131-132  
Hao Rui-hong. Rehabilitation therapy for 46 cases of scapulothoracic periarthritis [J]. Modern distance education of Chinese Medicine, 2011, 20(9): 131-132
- [4] 于海波. 静脉全麻下松解术根治肩周炎[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(42): 208-209  
Yu Hai-bo. Clinical application of intravenous anesthesia in the treatment of periarthritis of shoulder [J]. World Latest Medicine Information, 2016, 16(42): 208-209
- [5] 赵萌,王宇,薛思雯. 肩周炎治疗方法研究进展 [J]. 医疗装备, 2016, 29(6): 201-202  
Zhao Meng, Wang Yu, Xue Si-wen. Research Progress on treatment of periarthritis of shoulder [J]. Medical Equipment, 2016, 29 (6): 201-202
- [6] Hans G, Robert D. Transdermal buprenorphine - a critical appraisal of its role in pain management[J]. J Pain Res, 2009, 15; 2: 117-134
- [7] Bizzarri JV, Casetti V, Sanna L, et al. The newer Opioid Agonist Treatment with lower substitutive opiate doses is associated with better toxicology outcome than the older Harm Reduction Treatment [J]. Ann Gen Psychiatry, 2016, 25(15): 34
- [8] Plosker GL. Buprenorphine 5, 10 and 20 g/h transdermal patch: a review of its use in the management of chronic non-malignant pain[J]. Drugs, 2011, 71 (18): 2491-2509
- [9] Vadivelu N, Hines RL. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine[J]. Clin Interv Aging, 2008, 3(3): 421-430
- [10] Srivastava A, Kahan M, Nader M. Primary care management of opioid use disorders: Abstinence, methadone, or buprenorphine-naloxone?[J]. Can Fam Physician, 2017, 63(3): 200-205
- [11] Coplan PM, Sessler NE, Harikrishnan V, et al. Comparison of abuse, suspected suicidal intent, and fatalities related to the 7-day buprenorphine transdermal patch versus other opioid analgesics in the

- National Poison Data System[J]. *Postgrad Med*, 2017, 129(1):55-61
- [12] Yan K. Buprenorphine for Persons on Waiting Lists for Treatment for Opioid Dependence[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(10): 1000
- [13] Nielsen S, Larance B, Lintzeris N. Opioid Agonist Treatment for Patients With Dependence on Prescription Opioids [J]. *JAMA*, 2017, 317(9): 967-968
- [14] Gowing L, Ali R, White JM, et al. Buprenorphine for managing opioid withdrawal [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 21 (2): CD002025
- [15] Garay RP, Zarate CA Jr, Charpeaud T, et al. Investigational drugs in recent clinical trials for treatment-resistant depression [J]. *Expert Rev Neurother*, 2017, 29: 1-17
- [16] Downing JW, Leary WP, White ES. Buprenorphine: a new potent long-acting synthetic analgesic. Comparison with morphine [J]. *Br J Anaesth*, 1977, 49(3): 251-255
- [17] Kusnik S, Likar R, Sittl R. Transdermal buprenorphine in chronic pain: indications and clinical experience [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2008, 1(6): 729-736
- [18] Kay B. A double-blind comparison of morphine and buprenorphine in the prevention of pain after operation[J]. *Br J Anaesth*, 1978, 50(6): 605-609
- [19] Arnould JF, Pinaud M. Pharmacology of buprenorphine [J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1991, 10(6): 559-564
- [20] Edge WG, Cooper GM, Morgan M. Analgesic effects of sublingual buprenorphine[J]. *Anaesthesia*, 1979, 34(5): 463-467
- [21] Vadivelu N, Hines RL. Buprenorphine: a unique opioid with broad clinical applications[J]. *J Opioid Manag*, 2007, 3(1): 49-58
- [22] Kusnik S, Likar R, Sittl R. Transdermal buprenorphine in chronic pain: indications and clinical experience [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2008, 1(6): 729-736
- [23] Dahan A, Yassen A, Romberg R, et al. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia [J]. *Br J Anaesth*, 2006, 96(5): 627-632
- [24] Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, et al. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1994, 55(5): 569-580
- [25] Dooley SB, Aarnes TK, Lakritz J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of buprenorphine and sustained-release buprenorphine after administration to adult alpacas[J]. *Am J Vet Res*, 2017, 78(3): 321-329
- [26] Plosker GL, Lyseng-Williamson KA. Buprenorphine 5, 10 and 20 µg/h transdermal patch: a guide to its use in chronic non-malignant pain[J]. *CNS Drugs*, 2012, 26(4): 367-373
- [27] Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2005, 29(3): 297-326
- [28] Hans G, Robert D. Transdermal buprenorphine - a critical appraisal of its role in pain management[J]. *J Pain Res*, 2009, 15(2): 117-134
- [29] Wallace L, Kadakia A. Buprenorphine transdermal system utilization [J]. *Postgrad Med*, 2017, 129(1): 81-86
- [30] Landau CJ, Carr WD, Razzetti AJ, et al. Buprenorphine transdermal delivery system in adults with persistent noncancer-related pain syndromes who require opioid therapy: a multicenter, 5-week run-in and randomized, double-blind maintenance-of-analgesia study [J]. *Clin Ther*, 2007, 29(10): 2179-2193
- [31] Pergolizzi JV, Raffa RB, Marcum Z, et al. Safety of buprenorphine transdermal system in the management of pain in older adults [J]. *Postgrad Med*, 2017, 129(1): 92-101

(上接第 5743 页)

- [24] Luen SJ, Salgado R, Fox S, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with per tuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a retrospective analysis of the CLEOPATRA study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1): 52-62
- [25] Tiainen L, Tanner M, Lahdenperä O, et al. Bevacizumab Combined with Docetaxel or Paclitaxel as First-line Treatment of HER2-negative Metastatic Breast Cancer [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36 (12): 6431-6438
- [26] Locatelli MA, Aftimos P, Dees EC, et al. Phase I study of the gamma secretase inhibitor PF-03084014 in combination with docetaxel in patients with advanced triple-negative breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 2320-2328
- [27] Janni W, Sarosiek T, Karaszewska B, et al. Final overall survival analysis of a phase II trial evaluating vinorelbine and lapatinib in women with ErbB2 overexpressing metastatic breast cancer [J]. *Breast*, 2015, 24(6): 769-773
- [28] Watanabe T, Kuranami M, Inoue K, et al. Comparison of an AC-taxane versus AC-free regimen and paclitaxel versus docetaxel in patients with lymph node-positive breast cancer: Final results of the National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 02 trial, a randomized comparative phase 3 study[J]. *Cancer*, 2017, 123(5): 759-768
- [29] Li J, Zhang J, Wang Y, et al. Synergistic inhibition of migration and invasion of breast cancer cells by dual docetaxel/quercetin-loaded nanoparticles via Akt/MMP-9 pathway[J]. *Int J Pharm*, 2017, 523(1): 300-309
- [30] Rayson D, Lupichuk S, Potvin K, et al. Canadian Cancer Trials Group IND197: a phase II study of foretinib in patients with estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2-negative recurrent or metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 157(1): 109-116