

羟考酮对癌症患者镇痛效果影响因素研究及预测模型构建

刘 唱^{1,2}, 李西川³, 孟玉静¹, 赵振宇^{1*}

1. 天津医科大学朱宪彝纪念医院 天津市内分泌研究所 国家卫健委激素与发育重点实验室 天津市代谢性疾病重点实验室, 天津 300134
2. 天津市肿瘤医院空港医院 国家恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300000
3. 天津师范大学 生命科学学院 天津市动植物抗性重点实验室, 天津 300387

摘要: **目的** 探讨癌症患者应用羟考酮镇痛的效果及其影响因素, 构建镇痛效果预测模型, 为临床个体化镇痛方案的制定提供参考。 **方法** 回顾性收集使用羟考酮患者的临床资料, 包括性别、年龄、住院天数、羟考酮剂量、癌种、是否转移、转移部位、病理分级、TNM分期、合并疾病、体表面积 (BSA)、疼痛部位及疼痛类别等指标, 以镇痛缓解率为效应指标。通过单因素分析和二元Logistic回归模型确定影响因素, 并构建列线图预测模型, 用受试者工作特征 (ROC) 曲线和曲线下面积 (AUC) 评估模型性能。采用决策曲线分析 (DCA) 量化模型在不同阈值概率下的净获益。 **结果** 共纳入284例癌症患者, 羟考酮镇痛缓解率为74.3%。单因素分析显示, 年龄、BSA、癌种、TNM分期、疼痛类别、疼痛部位及羟考酮剂量与镇痛效果相关 ($P<0.05$); 二元Logistic回归分析表明, 年龄 ($P<0.001$)、BSA ($P=0.024$)、上腹部疼痛 ($P=0.001$)、胀痛 ($P=0.016$)、TNM分期 (I/II期) ($P<0.001$) 及羟考酮剂量 ($P=0.011$) 是羟考酮镇痛效果的影响因素。基于上述因素构建的列线图模型AUC为0.922 [95% 置信区间 (CI): 0.892~0.955], 校准曲线显示预测值与实际值一致性良好, 表明该模型具有较好的预测价值。DCA表示, 在临床常用的阈值概率区间 (0.2~0.7) 内, 应用该预测模型指导羟考酮镇痛疗效的个体化预测, 可获得额外的临床净获益, 具有良好的临床实用价值。 **结论** 研究通过统计分析, 确定了年龄、BSA、肿瘤类型、TNM分期、疼痛类型、疼痛部位以及羟考酮剂量作为影响羟考酮镇痛效果的关键变量。基于这些变量构建的列线图预测模型展现了优异的预测效能, 为临床医师制定个性化镇痛治疗方案提供了有力的辅助工具。

关键词: 羟考酮; 癌痛; 疗效; 影响因素; 列线图预测模型

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)02-0631-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.02.022

Analysis of factors and construction of prediction model for analgesic effect of oxycodone in cancer patients

LIU Chang^{1,2}, LI Xichuan³, MENG Yujing¹, ZHAO Zhenyu¹

1. NHC Key Lab of Hormones and Development and Tianjin Key Lab of Metabolic Diseases, Tianjin Medical University Chu Hsien-I Memorial Hospital & Institute of Endocrinology, Tianjin 300134, China
2. National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Cancer Hospital Airport Hospital, Tianjin 300000, China
3. Tianjin Key Laboratory of Animal and Plant Resistance, Tianjin Normal University, College of Life Sciences, Tianjin 300387, China

Abstract: Objective To explore the effect and influencing factors of oxycodone analgesia in cancer patients, construct the prediction model of analgesic effect, and provide reference for the formulation of individualized analgesic scheme in clinical practice. **Methods** The clinical data of patients using oxycodone were retrospectively collected, including gender, age, length of hospital stay, oxycodone dosage, type of cancer, whether metastasis occurred, metastatic sites, pathological grade, TNM stage, comorbidities, body surface area (BSA), pain location and pain category, etc. The analgesic relief rate was used as the effect indicator. Univariate analysis and binary Logistic regression model were used to determine the influencing factors, and a nomogram prediction model was constructed. The performance of the model was evaluated by ROC curve and AUC. The net benefit was quantified by decision curve analysis (DCA)

收稿日期: 2025-10-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81872236); 天津市医学重点学科建设项目 (TJYXZDXK-3-007B)

作者简介: 刘 唱 (1990—), 本科, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: yinyi3366@163.com

*通信作者: 赵振宇 (1970—), 博士, 博士生导师, 研究方向为代谢性疾病的药物研究、药物分析、新制剂研发。E-mail: zhaozhenyu0858@163.com

model under different threshold probabilities. **Results** A total of 284 cancer patients were included in the study, with a hydrocodone analgesic response rate of 74.3%. Univariate analysis revealed that age, BSA, cancer type, TNM stage, pain category, pain location, and hydrocodone dosage were significantly associated with analgesic efficacy ($P < 0.05$). Binary logistic regression analysis identified the following factors as predictors: age ($P < 0.001$), BSA ($P = 0.024$), upper abdominal pain ($P = 0.001$), distending pain ($P = 0.016$), TNM stage (I/II) ($P < 0.001$), and hydrocodone dosage ($P = 0.011$). The constructed logistic regression model demonstrated an AUC of 0.922 (95% CI: 0.892—0.955), with calibration curves showing good agreement between predicted and actual values, indicating strong predictive value. DCA indicates that within the clinically commonly used threshold probability interval (0.2—0.7), applying this prediction model to guide individualized prediction of oxycodone analgesic efficacy can yield additional clinical net benefits, demonstrating significant clinical utility. **Conclusion** This study identified age, BSA, tumor type, TNM staging, pain type, pain location, and oxycodone dose as key variables affecting oxycodone's analgesic efficacy through statistical analysis. The nomogram model developed based on these variables demonstrated excellent predictive performance, providing clinicians with a powerful tool for developing personalized pain management plans.

Key words: oxycodone; cancer pain; efficacy; influencing factors; nomogram model

疼痛是指由受损部位或病理区域发出的刺激信号,经过中枢神经系统的传导,最终导致个体产生痛觉感知的现象。该因素加剧了患者的精神性应激反应和心理压力,对疾病的转归及康复进程产生负面影响^[1]。疼痛的成因多样,癌性疼痛尤为显著,其主要由于肿瘤侵犯正常组织并压迫神经或血管所致。在临床实践中,癌症疼痛的治疗主要依赖于药物治疗手段。依据世界卫生组织(WHO)制定的三阶梯止痛原则,处于第3阶梯的强效阿片类药物受体激动剂在临床上得到广泛应用^[2]。这些药物包括吗啡、羟考酮、芬太尼等^[3]。羟考酮,作为蒂巴因的半合成衍生物,属于纯阿片受体激动剂。该药物自1917年在德国首次应用以来,已拥有超过80年的临床应用历史,其镇痛效果与吗啡相似,并伴随着相应的不良反应^[4]。由于其快速起效、持久作用时间以及高生物利用度等特性,在临床应用中具有极高的使用率^[5]。尽管如此,临床应用中羟考酮对于不同肿瘤患者表现出显著的个体差异性。这种差异可能源于患者的生理状态、病理类型、疼痛程度以及合并症等多种因素^[6]。过往研究揭示,年龄、国际通用肿瘤(TNM)分期及辅助药物的联合应用等因素对阿片类药物在癌症疼痛治疗中的疗效产生影响^[7]。进一步分析指出,个体差异、药物代谢速率以及患者对药物耐受性的不同,亦是影响阿片类药物疗效的重要因素^[3,5]。此外,研究还发现,癌症类型、疼痛的性质和程度、以及患者的心理状态等因素,同样对治疗效果产生显著影响^[8]。正是这些因素在理论上对羟考酮的疗效存在影响,造成临床实践中羟考酮镇痛效果存在显著个体差异:部分患者用药后疼痛可迅速缓解,而20%~30%患者出现镇痛不足或无效。目前,关于羟考酮镇痛效果的影

响因素研究大多集中在单一变量上,例如药物的剂量、患者的年龄等,然而这些研究往往忽视了患者基线特征、疾病的具体状态、疼痛性质等多个维度的综合因素的系统分析。这种单一变量的研究方法显然无法全面揭示羟考酮镇痛效果的复杂机制。更为重要的是,目前尚未形成一套可量化的、科学的效果预测工具,这使得临床医生在制定治疗方案时缺乏有力的参考依据。因此,系统地筛选出影响羟考酮镇痛效果的独立影响因素,并在此基础上构建一个精准的、多维度的预测模型,对于实现癌痛患者的个体化治疗策略、有效提升患者的生活质量具有重要的临床应用价值和深远的意义。这不仅有助于优化治疗方案,还能为临床决策提供科学依据,推动癌痛治疗水平的进一步提升。

本研究通过系统地回顾相关文献和临床数据,主要目标是深入探讨和分析羟考酮作为一种阿片类药物在癌症疼痛治疗中的疗效以及可能影响其疗效的各种因素,构建预测模型,揭示羟考酮治疗的临床优势及其潜在局限性,旨在为临床实践提供更为精准的用药指导与建议。优化癌症疼痛管理策略,最终提高癌症患者的生存质量。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用回顾性病例对照研究设计,对天津市肿瘤医院空港医院在2023年1月1日—2024年12月30日,采用盐酸羟考酮缓释片〔商品名:奥施康定,生产商:萌蒂(中国)制药有限公司;治疗方案:(1)初始剂量:根据患者基线数字评分量表(NRS)评分确定初始剂量:中重度疼痛(NRS 4~6分)初始剂量为每12小时10 mg;重度疼痛(NRS 7~10分)初始剂量为每12小时20 mg;

(2) 剂量调整: 每24~48小时评估患者疼痛控制情况(NRS评分), 若NRS评分未降至4分以下, 按原剂量的50%~100%递增调整剂量; 若出现不良反应(如恶心、便秘), 视严重程度暂停给药或减量10%~25%; (3) 给药方式: 均为口服给药, 每12小时固定时间服用, 不可掰开、咀嚼或研磨] 治疗癌症疼痛的患者进行分析。纳入标准: (1) 所有病例均经过病理学或细胞学确诊为恶性肿瘤(符合《WHO 肿瘤分类及诊断标准》); (2) 癌症分期依据国际抗癌联盟TNM分期系统, 分期明确; (3) 患者存在中至重度癌性疼痛, 并采用盐酸羟考酮缓释片进行疼痛管理; (4) 在癌症疼痛治疗阶段, 对患者的数字评分量表(NRS)评分进行了详细记录。排除标准: (1) 合并严重肝肾功能衰竭[Child-Pugh C级或肾小球滤过率(eGFR) < 30 mL·min⁻¹]; (2) 既往有阿片类药物过敏史或依赖史; (3) 存在精神病史或合并其他中枢神经系统疾病(如脑梗死、癫痫)等显著干扰药物疗效评估; (4) 合并服用其他治疗癌痛的药物; (5) 临床资料缺失≥2项关键指标。对满足上述条件的患者进行临床资料的收集。本研究方案已通过天津市肿瘤医院空港医院伦理委员会的审核(伦理批件号LWK-2024-0003), 并已获得审批豁免知情同意。

1.2 方法

1.2.1 数据收集 通过医院电子病历系统(HIS)提取患者临床资料, 建立Excel数据库, 由2名研究者独立录入并交叉核对, 确保数据的准确性。收集指标包括: 年龄、性别、住院天数、体表面积(BSA)、癌种、疼痛类别、疼痛部位、剂量、TNM分期、组织分型、合并疾病、是否转移。结局指标: 疼痛缓解率。依据NRS计算疼痛缓解率。当疼痛缓解率≥75%时, 视为治疗显效, 表明疼痛得到了明显缓解或完全消除; 疼痛缓解率50%~<75%为有效, 疼痛明显减轻, 可以保证正常睡眠; 疼痛缓解率25%~<50%为部分有效, 疼痛有所缓解, 但仍比较强烈, 不能保证正常睡眠; 疼痛缓解率<25%为无效, 疼痛无缓解甚至加重。用疼痛缓解率来对该药物的患者进行有效率统计。根据止痛情况, 部分有效、无效者归纳为无效组(对照组), 显效、有效者归纳为有效组(实验组)。

疼痛缓解率=(治疗前NRS评分-治疗后NRS评分)/治疗前NRS评分

总有效率=(显效+有效)例数/总例数

1.2.2 统计学方法 采用SPSS 27.0及R Studio(版本号: 2024.12.0+467)软件进行数据分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。计量资料先采用正态性检验(Shapiro-Wilk检验), 符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示。非正态分布的数据以中位数(Q1, Q3)表示, 计数资料以例数或率表示, 组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法, 计量资料使用 t 检验, 筛选与镇痛效果相关的变量。通过对每个变量进行单因素分析, 将 $P < 0.1$ 的变量纳入二元Logistic回归分析, 筛选出影响羟考酮有效性的危险因素。利用R Studio软件构建列线图预测模型; 本研究采用受试者工作特征(ROC)曲线来评价该模型, 通过内部验证法(即: Bootstrap自抽样法, $B=1000$), 利用建模自身的数据对预测模型的预测能力加以验证, 并运用Hosmer-Lemeshow检验评估模型校准效果。最后, 采用决策曲线分析(DCA)量化模型在不同阈值概率下的净获益。

2 结果

2.1 研究流程

本研究采用流程图形式展示研究过程, 见图1。

2.2 样本量估计及数据缺失处理

本研究使用2种样本量计算方式计算样本量。按照2024年公布的预测模型指南^[9-10]中二分类结局样本量计算方法计算: 其样本量需基于“结局总体比例的95%置信区间(CI)绝对误差”推导。

$$n = \left(\frac{1.96}{\epsilon} \right)^2 \hat{\phi}(1 - \hat{\phi})$$

$\hat{\phi}$ 为预期结局比例; ϵ 为绝对误差

结合本研究实际, 既往文献中羟考酮有效率约为80%^[11-13], 为避免率的计算偏差, 取“低事件率”等价转换($\hat{\phi} = 1 - 0.8 = 0.2$)(与结局比例0.2等价); 通常将绝对误差控制在≤0.05内, 求得所需样本量为246例。进一步, 本研究基于病例对照研究样本量计算: 设定 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.2$, 使用PASS 15.0软件计算出最小样本量280例。2种计算方式取最大者为样本量, 并且为了满足数据缺失补偿需求, 最终拟纳入300例。纳入的12项研究变量中, BSA(缺失率2.3%)、合并疾病(缺失率3.1%)为随机缺失(Little's检验 $P = 0.38$), 采用多重填补法(填补次数=5次)处理; “TNM分期”缺失率5.3%, 由于与患者癌症疼痛治疗结果相关的数据缺失(非随机性缺失), 采用完整病例分析(仅纳入该指标完整的病例进行分析), 最终分析样本量由300例降至284例。

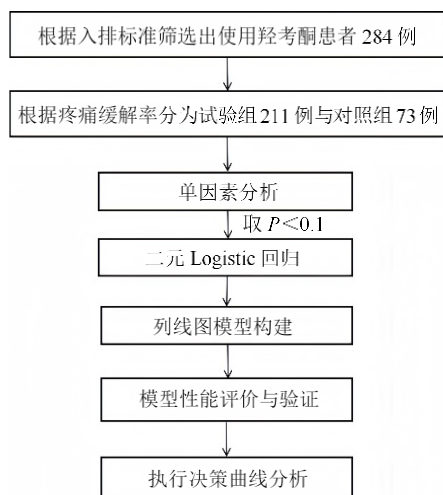


图1 研究流程图

Fig. 1 Research flow chart

2.3 研究对象基线特征

在本研究共纳入的284例患者，根据疼痛缓解率将患者分为对照组和试验组，其中试验组包含211例患者，对照组包含73例患者。其中男性患者132例（占47%，对照组41例，试验组91例），女性患者152例（占53%，对照组32例，试验组120例）；试验组患者的平均年龄为（55.73±10.09）岁，对照组（59.34±12.18）岁。总体有效率为74.3%，数据经正态性检验均为正态分布。

2.4 羟考酮治疗癌痛的单因素分析

通过对比分析试验组与对照组的临床数据，研究发现性别、住院天数、组织分型、合并疾病及是否转移在统计学上无显著差异。然而，不同年龄、BSA、疼痛类别、疼痛部位、剂量、癌种及TNM分期等因素，观察到统计学上的显著差异（ $P < 0.05$ ）。见表1。

表1 羟考酮对癌痛治疗效果的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of therapeutic effect of oxycodone on cancer pain

影响因素		试验组	对照组	χ^2/t	P
性别/例(占比/%)	男	91 (47.34)	41 (45.45)	3.71	0.058
	女	120 (52.66)	32 (54.55)		
年龄/岁 ($\bar{x} \pm s$)		55.73 ± 10.09	59.34 ± 12.18	-2.49	0.013
住院时间/d		10.31 ± 8.48	10.26 ± 12.53	0.03	0.974
BSA/m ²		1.69 ± 0.19	1.72 ± 0.14	-1.67	0.005
癌种/例(占比/%)	肺癌	61 (28.90)	30 (41.09)	32.26	<0.001
	乳腺癌	59 (27.97)	5 (6.85)		
	生殖系统肿瘤	10 (4.74)	14 (19.18)		
	消化系统肿瘤	73 (34.60)	17 (23.29)		
	血液系统肿瘤	8 (3.79)	7 (9.59)		
疼痛类别/例(占比/%)	刺痛	59 (27.96)	29 (39.73)	24.22	<0.001
	钝痛	4 (1.89)	8 (10.96)		
	绞痛/抽搐痛	32 (15.17)	6 (8.22)		
	闷痛/酸痛/隐隐作痛	21 (9.95)	13 (17.81)		
疼痛部位/例(占比/%)	胀痛	95 (45.03)	17 (23.29)	59.03	<0.001
	背部	14 (6.64)	18 (24.65)		
	肩部	7 (3.32)	11 (15.07)		
	上腹部	124 (58.76)	14 (19.18)		
	臀腿部	8 (3.79)	11 (15.07)		
	下腹部	32 (15.17)	6 (8.22)		
	胸部	9 (4.26)	3 (4.11)		
	腰部	17 (8.06)	10 (13.70)		
剂量/mg ($\bar{x} \pm s$)		94.80 ± 41.16	72.74 ± 39.52	3.99	<0.001
组织分型/例(占比/%)	高分化	40 (18.96)	5 (6.85)	1.05	0.305
	中分化	56 (26.54)	22 (30.14)		
	低分化	115 (54.50)	46 (63.01)		
是否转移/例(占比/%)	是	75 (35.55)	20 (27.39)	0.98	0.322
	否	136 (64.45)	53 (72.61)		
TNM分期/例(占比/%)	I/II	132 (62.55)	31 (42.46)	8.96	0.004
	III/IV	79 (37.45)	42 (57.54)		
合并疾病/例(占比/%)	有	89 (42.18)	30 (41.09)	0.26	0.891
	无	122 (57.82)	43 (58.91)		

2.5 羟考酮对癌痛治疗效果的二元Logistic回归分析

将羟考酮对癌痛的治疗效果作为因变量，以单因素分析中 $P<0.1$ 的指标作为自变量进行Logistic回归分析。自变量赋值方法见表2。Logistic回归分析结果显示：年龄、BSA、剂量、疼痛类别为胀痛、疼痛部位在上腹部、TNM分期为I/II期的，为羟考酮治疗癌痛最终有效的关键因素（表3）。

2.6 建立羟考酮镇痛效果预测模型

2.6.1 列线图模型构建 基于二元Logistic回归分析筛选出的6个独立影响因素[年龄、BSA、上腹部疼痛、疼痛类型（胀痛）、剂量、TNM分期（I/II期）]，采用R语言rms程序包构建预测患者羟考酮镇痛缓解概率的列线图模型。使用R Studio拟合Logistic回归，与SPSS分析结果一致。基于拟合结果，得出列

线图模型。列线图中每个因素根据其回归系数分配对应分值，通过累加各因素分值得到总分，再根据总分映射出患者的镇痛缓解概率（图2）。

表2 变量赋值表

Table 2 Variable definitions and coding		
变量		赋值说明
自变量	年龄	连续变量
	BSA	连续变量
	剂量	连续变量
	性别	男=1，女=0
	癌种（消化系统肿瘤）	是=1，否=0
	疼痛类别（胀痛）	是=1，否=0
	疼痛部位（上腹部）	是=1，否=0
因变量	TNM分期	I/II=1，III/IV=0
	治疗效果	有效=1，无效=0

表3 羟考酮治疗癌痛有效性影响因素的Logistic回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of factors affecting efficacy of oxycodone in treating cancer pain						
变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
年龄	-0.086	0.023	13.068	<0.001	0.918	0.877, 0.961
BSA	-2.390	1.043	5.247	0.022	0.092	0.012, 0.708
消化系统肿瘤	-0.593	0.477	1.547	0.214	0.553	0.217, 1.407
上腹部疼痛	1.387	0.423	10.766	0.001	4.001	1.748, 9.160
疼痛类型（胀痛）	0.989	0.421	5.525	0.019	2.688	1.179, 6.132
剂量	0.013	0.005	6.477	0.011	1.013	1.003, 1.023
性别	-0.426	0.394	1.173	0.279	0.653	0.302, 1.412
TNM分期（I/II）	3.286	0.641	26.271	<0.001	26.748	7.612, 93.987

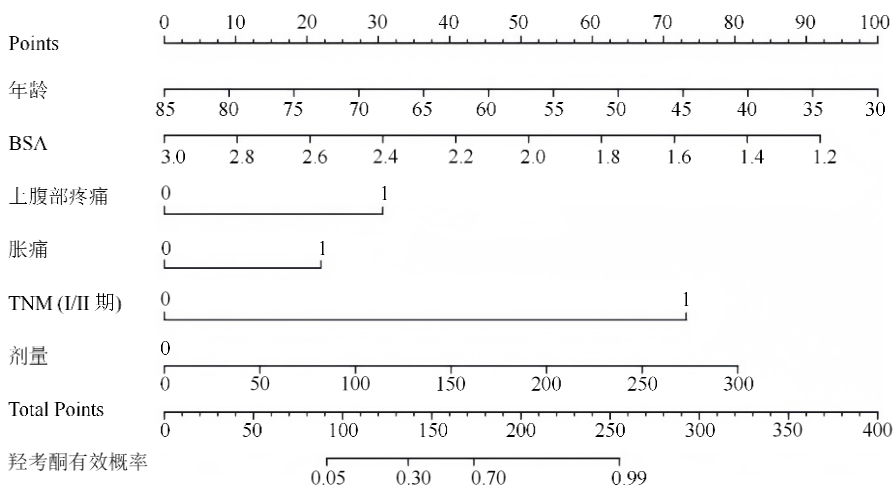


图2 羟考酮镇痛效果预测列线图模型

Fig. 2 Nomogram model for predicting analgesic efficacy of oxycodone

2.6.2 模型预测性能评价 ROC曲线显示，模型曲线下面积（AUC）为0.922（95% CI: 0.892~0.955），提示区分度良好（图3）；通过R Studio绘制校准曲

线，横坐标表示预测模型概率，纵坐标表示羟考酮有效的概率。校准曲线显示预测缓解概率与实际缓解率一致性较高，Hosmer-Lemeshow检验 $\chi^2=2.935$ ，

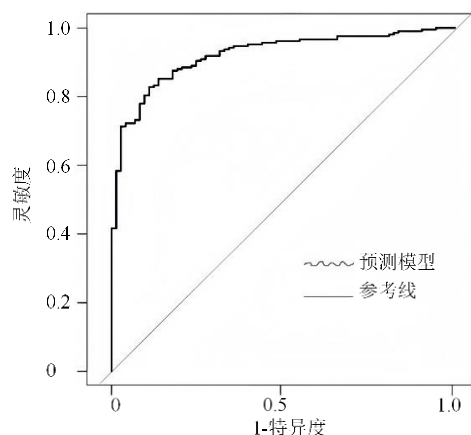


图3 预测模型的ROC曲线

Fig. 3 ROC curve of prediction model

$P=0.938>0.05$, 提示校准效果良好 (图4)。

2.6.3 DCA DCA用于评估模型的临床实用价值, 结果显示 (图5): 在阈值概率0~0.8的范围内, 本研究构建的羟考酮镇痛疗效预测模型对应的净获益曲

线显著高于“假设所有患者均有效 (All)”及“假设所有患者均无效 (None)”的曲线; 仅当阈值概率>0.8时, 模型净获益与“None”曲线趋近。

上述结果提示, 在临床常用的阈值概率区间 (0.2~0.7) 内, 应用该预测模型指导羟考酮镇痛疗效的个体化预测, 可获得额外的临床净获益, 具有良好的临床实用价值。

3 讨论

癌性疼痛, 作为癌症患者常见且严重的伴随症状, 严重影响患者的生活质量与心理状态^[14]。其产生机制极为复杂, 涵盖肿瘤直接侵犯、压迫周围组织神经, 肿瘤释放的炎性介质、细胞因子刺激神经末梢, 以及肿瘤引发的骨破坏、病理性骨折等导致的疼痛^[15]。羟考酮作为一种强效阿片类镇痛药, 在治疗癌性疼痛中显示出显著的止痛效果。本研究对使用羟考酮治疗癌痛的284例患者的性别、年龄、住院天数、BSA、NRS评分、癌种、疼痛类别、疼痛

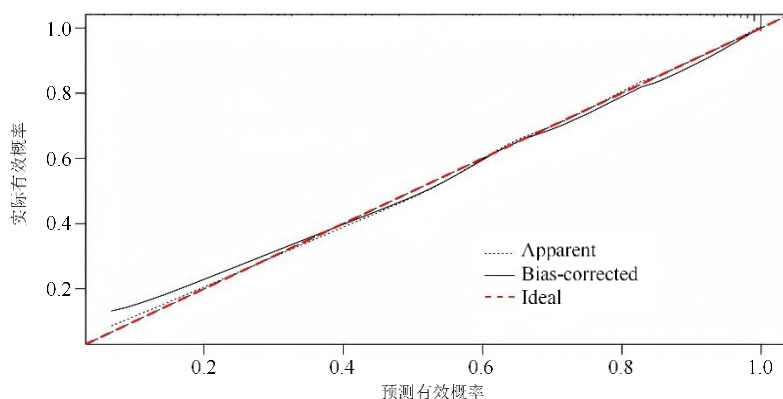


图4 列线图预测模型的校准曲线

Fig. 4 Calibration curve of nomogram prediction model

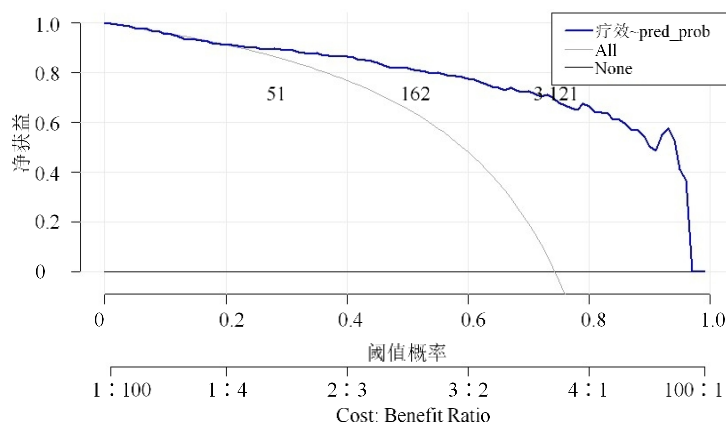


图5 羟考酮镇痛疗效预测模型的决策曲线分析

Fig. 5 Decision curve analysis of oxycodone analgesic efficacy prediction model

部位、剂量、TNM分期、组织分型、合并疾病、是否转移进行统计分析。结果显示, 试验组包含211例患者, 对照组则有73例患者, 总有效率为74.3%。将数据纳入单因素分析得出, 年龄、BSA、肿瘤部位、疼痛类别、疼痛部位、TNM分期、剂量有统计学差异。将以上因素纳入二元Logistic分析显示, 年龄、BSA、疼痛类别为胀痛、疼痛部位为上腹部、TNM分期为I/II期以及剂量有统计学差异。将以上数据使用R语言拟合Logistic回归, 生成列线图。本研究采用ROC曲线来评价该模型, ROC曲线可以反映敏感性与特异性之间的关系, 以AUC的大小判断预测模型准确性的大小。AUC在0.5~0.7说明模型诊断价值较低; 在0.7~0.9说明诊断价值中等; 当指标值在0.9以上时, 即表明诊断价值优异^[16]。该模型AUC为0.922 (95% CI: 0.892~0.955), 由此提示该模型具备优秀的诊断价值。本研究利用建模自身的数据对预测模型的预测能力加以验证。从图3可以看出, 校准曲线与斜率为1的理想模型重合性好, 说明本研究的预测模型预测缓解概率与实际缓解率具有良好的一致性, 预测模型的校准度较好, 能够比较确切的预测羟考酮疗效。

本研究在构建羟考酮镇痛疗效预测模型后, 通过DCA系统评估其临床实用价值, 结果与模型区分度、校准度验证及临床实际疗效数据形成良好互补, 为模型的临床转化提供了关键依据。

DCA的核心价值在于量化模型在不同临床决策阈值下的净获益, 其结果显示, 在0~0.8的阈值概率范围内, 本研究构建的预测模型净获益曲线显著高于“全部有效”和“全部无效”曲线, 尤其在临床常用的0.2~0.7阈值区间表现优异。这一结果提示, 该模型并非单纯的统计学拟合工具, 而是具备实际临床指导意义的决策辅助手段。结合本研究74.3%的羟考酮整体有效率可知, 尽管羟考酮在研究人群中整体疗效较好, 但通过模型可进一步筛选出更可能获益的患者——当临床医生以“20%~70%的有效概率”作为用药决策阈值时, 应用该模型可有效避免对低获益概率患者的无效用药, 同时减少漏治高获益概率患者的风险, 最终提升治疗的精准性与成本效益。

既往研究认为, 年龄大于60岁、疼痛类型为神经病理性疼痛、TNM分期为III/IV期的是影响羟考酮有效性的危险因素, 这与本研究得出的结果基本一致^[7,17]。随着年龄的增长, 患者机体功能逐渐衰

退, 耐受性降低, 对疼痛的敏感度相应提高^[18]。从药理学角度来说, BSA较小意味着身体的总体液量等相对较少。羟考酮是一种脂溶性药物, 进入人体后会在体内进行分布。在总体液量相对少的情况下, 药物可能在体内的分布相对更集中, 在疼痛相关的靶点等部位能达到相对较高的药物浓度, 从而更有效地发挥镇痛作用^[4,19]。上腹部疼痛通常与腹腔内脏器 (例如肝脏、胃部、胰腺) 的功能障碍相关联, 其疼痛传导途径主要依赖于内脏神经系统。羟考酮在缓解内脏痛方面表现出色, 其作用机制在于能够同时激活 μ 受体和 κ 受体, 而后者对于内脏痛的抑制作用更为精确^[20]。因此, 上腹部疼痛患者在使用羟考酮时, 更易于体验到显著的镇痛效果。胀痛通常由组织压迫、炎症性水肿或内脏扩张等因素引起 (例如肿瘤对周围组织的压迫、腹腔积液导致的胀痛), 其痛觉强度相对稳定, 无剧烈波动。羟考酮的长效镇痛特性 (半衰期约为4.5 h) 能够持续覆盖疼痛, 减少镇痛空白期的发生。在临床实践中, 胀痛患者对阿片类药物的耐受性较好, 相较于刺痛或钝痛 (多为神经病理性疼痛, 对阿片类药物反应较差), 胀痛患者较少出现剂量增加而疗效不升的情况, 因此更容易通过羟考酮实现疼痛缓解^[21]。早期肿瘤引发的炎症反应相对较弱, 在TNM分期为I/II的患者中, 肿瘤细胞释放的炎症介质较少, 对周围组织的炎性刺激较小, 不会像晚期肿瘤那样因严重的炎症反应导致疼痛持续加剧和疼痛阈值降低^[22]。羟考酮可以在这种相对“温和”的疼痛环境中更好地发挥其镇痛作用, 通过作用于中枢神经系统的阿片受体, 有效抑制疼痛信号的传导, 达到较好的止痛效果。在本研究的羟考酮治疗癌痛疗效的预测模型中, 剂量的核心价值不仅在于“量效关联”, 更体现在“个体化适配性”: 从基础量效关系看, 在未达中毒剂量且患者耐受的前提下, 剂量升高会通过增加中枢阿片受体的结合率, 强化对癌痛 (尤其是模型中提及的胀痛、上腹部疼痛) 的阻断效果, 这也是模型中剂量OR值为1.013的核心机制; 但临床中需警惕剂量并非越高越好。一方面, 不同患者因年龄、肝肾功能 (如老年患者肝酶活性下降, 药物代谢减慢)、合并用药 (如与镇静药联用会增强中枢抑制) 存在差异, 相同剂量在体内的有效浓度可能相差2~3倍, 盲目按固定剂量递增易导致“有效剂量不足”或“过量风险”; 另一方面, 针对模型中的优势疼痛类型胀痛, 剂量调整需更精准, 例如

胀痛患者对羟考酮的敏感性较高,避免因剂量骤升引发恶心、便秘;而若患者合并其他疼痛类型(如骨转移痛),则需在剂量调整的同时结合非甾体抗炎药,避免单纯依赖羟考酮加量导致不良反应叠加。

本研究的局限性主要体现在其为单中心研究。单中心研究的患者群体相对单一,可能无法全面反映不同人群在使用羟考酮镇痛过程中的差异。应积极扩充样本量,通过多中心联合研究的方式,广泛收集不同地域、不同临床特征患者的数据,为构建稳定可靠的预测模型奠定坚实基础。后续研究应纳入更多样化的患者,包括不同种族、不同基础疾病状况的患者,以提高模型对各类患者的适用性。再者,本研究仅关注了羟考酮在癌症患者镇痛中的部分影响因素,实际临床中可能还存在其他未被纳入的潜在因素,未来需进一步深入探索,不断完善预测模型。

建立羟考酮治疗癌痛预测模型的临床意义,核心在于将“经验性用药”转化为“精准化决策”,从提升镇痛效果、降低用药风险、优化医疗资源三方面为临床提供实际价值:对医生而言,模型可通过患者的疼痛类型(如上腹部疼痛、胀痛)、剂量等关键预测因素,提前判断患者使用羟考酮的镇痛缓解概率,避免“试错式”调整剂量——比如对模型提示的“高获益人群”(如上腹部胀痛患者),可优先选择羟考酮并设定合理起始剂量,减少患者因用药不当导致的镇痛不足或延迟;对患者而言,模型能降低无效用药带来的痛苦(如避免因药物不适用长期承受中重度疼痛),同时减少盲目加量引发的便秘、嗜睡等不良反应风险,提升癌痛治疗期间的生活质量;对医疗场景而言,模型可帮助医护人员快速筛选羟考酮的适配人群,避免药物资源浪费,尤其在癌痛患者基数较大的科室,能提高镇痛方案制定效率,让有限的医疗资源更精准地服务于适配患者。

志谢:天津医科大学赵振宇教授对实验设计提供指导和帮助。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 贾湘隆,刘猛,程志强.超大剂量羟考酮联合多种方式管理难治性癌痛一例报道[J].中国药物依赖性杂志,2023,32(6):564-567.
- Jia X L, Liu M, Cheng Z Q. Multidisciplinary combined management of refractory cancer pain under mega-dose oxycodone analgesia: One case report [J]. Chin J Drug

Depend, 2023, 32(6): 564-567.

- [2] Luo W J, Huang H, Zhou Y, et al. Implementation of pharmaceutical strategies using the PDCA cycle for standardized management of cancer pain medications [J]. Support Care Cancer, 2025, 33(3): 163.
- [3] 张新宇,李丕宝,杨静,等.盐酸羟考酮缓控释片治疗中重度癌痛的安全性和有效性系统评价[J].中国医院药学杂志,2024,44(8):916-924.
- Zhang X Y, Li P B, Yang J, et al. Systematic evaluation of the safety and effectiveness of oxycodone hydrochloride slow controlled release tablets for moderate-severe cancer pain [J]. Chin J Hosp Pharm, 2024, 44(8): 916-924.
- [4] 方甜甜,宋沧桑,李兴德,等.癌痛患者中羟考酮治疗剂量的影响因素分析[J].中国药物评价,2015,32(4):202-205.
- Fang T T, Song C S, Li X D, et al. Analysis on factors affecting therapeutic dose of oxycodone hydrochloride prolonged-release tablets for treatment on cancer-pain patients [J]. Chin J Drug Eval, 2015, 32(4): 202-205.
- [5] 焦泽沼.口服阿片类药物的滥用现状分析与建议[J].现代药物与临床,2024,39(7):1899-1905.
- Jiao Z Z. Analysis and suggestions on current situation of abuse of oral opioid drugs [J]. Drugs Clin, 2024, 39(7): 1899-1905.
- [6] 陶凤禹,汪涛,周巧林,等.羟考酮在老年胸腔镜下肺癌根治术后镇痛中的应用[J].局解手术学杂志,2024,33(11):937-940.
- Tao F Y, Wang T, Zhou Q L, et al. Application of oxycodone in analgesia after thoracoscopic radical lung cancer surgery in elderly [J]. J Reg Anat Oper Surg, 2024, 33(11): 937-940.
- [7] 王春兰.阿片类药物治疗癌性疼痛的止痛效果及影响因素分析[J].中国医师杂志,2018,20(7):1083-1085.
- Wang C L. Analgesic effect and influencing factors of opioid drugs in the treatment of cancer pain [J]. J Chin Physician, 2018, 20(7): 1083-1085.
- [8] 宋爽,蒋运兰,李滔,等.羟考酮联用抗抑郁药治疗癌性疼痛:有效性和安全性的Meta分析[J].牡丹江医学院学报,2024,45(2):126-132,106.
- Song S, Jiang Y L, Li T, et al. Oxycodone combined with anti-depressants for cancer pain: A Meta-analysis of efficacy and safety [J]. J Mudanjiang Med Univ, 2024, 45(2): 126-132, 106.
- [9] Efthimiou O, Seo M, Chalkou K, et al. Developing clinical prediction models: A step-by-step guide [J]. BMJ, 2024, 386: e078276.
- [10] Pate A, Riley R D, Collins G S, et al. Minimum sample size for developing a multivariable prediction model using

- multinomial logistic regression [J]. Stat Methods Med Res, 2023, 32(3): 555-571.
- [11] 喻永龙, 张振华, 朱西平, 等. 羟考酮缓释片治疗中重度癌性疼痛临床观察 [J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(4): 489-492.
- Yu Y L, Zhang Z H, Zhu X P, et al. Clinical observation on oxycodone sustained-release tablets in the treatment of moderate and severe cancer pain [J]. J Bengbu Med Coll, 2019, 44(4): 489-492.
- [12] Wang Y M, Liu Z W, Liu J L, et al. Efficacy and tolerability of oxycodone in moderate-severe cancer-related pain: A Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Exp Ther Med, 2012, 4(2): 249-254.
- [13] Silvestri B, Bandieri E, Del Prete S, et al. Oxycodone controlled-release as first-choice therapy for moderate-to-severe cancer pain in Italian patients: Results of an open-label, multicentre, observational study [J]. Clin Drug Investig, 2008, 28(7): 399-407.
- [14] 陈小泉, 李立群, 苏晨, 等. 氢吗啡酮自控镇痛联合氨酚羟考酮在癌痛患者镇痛中的应用 [J]. 吉林医学, 2024, 45(6): 1441-1444.
- Chen X Q, Li L Q, Su C, et al. Application of patient-controlled analgesia with hydromorphone combined with paracetamol and oxycodone in patients with cancer pain [J]. Jilin Med J, 2024, 45(6): 1441-1444.
- [15] 李林, 代珊珊, 罗巍. 中重度癌痛患者应用盐酸羟考酮缓释片联合硫酸吗啡片滴定治疗的临床效果及对睡眠质量的影响 [J]. 中外医疗, 2024, 43(24): 78-82.
- Li L, Dai S S, Luo W. Clinical effect of oxycodone hydrochloride sustained-release tablets combined with morphine sulfate tablets titration in patients with moderate to severe cancer pain and its effect on sleep quality [J]. China Foreign Med Treat, 2024, 43(24): 78-82.
- [16] 王丹丹. 癌痛患者阿片类药物引起恶心呕吐的风险因素分析及预测模型构建 [D]. 天津: 天津医科大学, 2022.
- Wang D D. Analysis of risk factors for nausea and vomiting induced by opioids in cancer patients with pain and construction of prediction model [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2022.
- [17] 汪丽娜, 任若瑜. 阿片类药物治癌痛效果的影响因素分析 [J]. 健康研究, 2021, 41(2): 213-217.
- Wang L N, Ren R Y. Influencing factors of opioids in the treatment of cancer pain [J]. Health Res, 2021, 41(2): 213-217.
- [18] Blackwood C A, McCoy M T, Ladenheim B, et al. Oxycodone self-administration activates the mitogen-activated protein kinase/mitogen- and stress-activated protein kinase (MAPK-MSK) signaling pathway in the rat dorsal striatum [J]. Sci Rep, 2021, 11: 2567.
- [19] 黄晶晶, 沈杉松, 张扬. 使用盐酸羟考酮缓释片治疗晚期癌痛的药学作用探讨 [J]. 系统医学, 2024, 9(10): 183-186.
- Huang J J, Shen S S, Zhang Y. Pharmacologic effect of oxycodone hydrochloride sustained-release tablets in the treatment of advanced cancer pain [J]. Syst Med, 2024, 9(10): 183-186.
- [20] 郭伟兵, 李文君, 段姣, 等. 羟考酮与吗啡在大鼠内脏痛镇痛效应的差异 [J]. 东南国防医药, 2018, 20(4): 365-370.
- Guo W B, Li W J, Duan J, et al. The different antinociceptive effects of morphine and oxycodone on visceral pain in rats [J]. Mil Med J Southeast China, 2018, 20(4): 365-370.
- [21] 吴鲜艳, 蔡娜利. 鞘内泵入吗啡联合羟考酮缓释片口服治疗中重度癌痛的临床效果研究 [J]. 中国医药科学, 2024, 14(15): 195-198.
- Wu X Y, Cai N L. Clinical efficacy of intrathecal pumping of morphine combined with oral administration of hydroxycodone sustained-release tablets in the treatment of moderate and severe cancer pain [J]. China Med Pharm, 2024, 14(15): 195-198.
- [22] 朱雅静. 羟考酮剂量优化对乳腺癌骨转移癌痛患者镇痛效果及安全性的影响 [J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31(2): 54-56.
- Zhu Y J. The effect of oxycodone dose optimization on the analgesic effect and safety of breast cancer patients with bone metastases pain [J]. J Rare Uncommon Dis, 2024, 31(2): 54-56.

[责任编辑 齐静雯]