



癌症病患持久性或頑固性打嗝治療

葉俊宏 許志成 陳志明



前言

打嗝 (hiccup, 也被稱為hiccough) 是一種常見的症狀，人類在出生前的胎兒時期就有打嗝的現象出現。早產兒和新生兒打嗝遠比嬰兒、兒童和成年人更加頻繁。Brouillette等人指出^[1]，早產兒全天約有高達2.5%的時間在打嗝，打嗝的頻率隨著嬰幼兒的成熟而減少。大多數的打嗝是急性、暫時性和自限性的，通常會在幾分鐘內停止，只有在非常少數的人會演變成持久性或頑固性打嗝。在臨床上，持久性或頑固性打嗝不僅影響患者生活及工作，還可能導致不良的後果 (包括胃腸道逆流、營養不良、體重減輕、疲倦、脫水、失眠、焦慮、精神壓力等合併症)，對生活品質有顯著的影響，尤其對於具有多重症狀的癌症病人來說更是雪上加霜^[2]。因此當癌症病患受持久性或頑固性打嗝影響時，除仔細評估以外，更重要的是應該立即給予適當的治療，以減低合併症發生，提升病人的生活品質。

敏盛綜合醫院家庭醫學暨社區醫學部

關鍵詞：hiccup, cancer patient

通訊作者：葉俊宏

定義

打嗝的醫學名詞為“Singultus”，衍生自拉丁文“singult”，意思是“喘息”或“啜泣”。打嗝是一種橫膈膜及吸氣肌 (inspiratory muscle) 不自主、間歇、反覆、痙攣性地收縮，導致突然的吸氣及聲門突然快速的關閉，因而發出“hic”的聲音；其頻率約每分鐘4至60次。打嗝根據其持續的時間可分為三類：1. “打嗝發作” (hiccup bout)：打嗝持續 ≤ 48小時；2. “持久性打嗝” (persisted hiccup)：打嗝持續 > 48小時長，≤ 一個月；3. “頑固性打嗝” (intractable hiccup)：打嗝持續 > 一個月。

流行病學

打嗝(包括持久性或頑固性打嗝)的發生率和流行率尚不清楚，因為大多數與打嗝有關的研究都是小案例報導。Cymet針對1995至2000年在美國馬里蘭州巴爾的摩市西奈醫院住院病患的回顧性分析^[3]，確定「打嗝」診斷的患者為54位(佔住院人數的0.00055%)，其中22%為主要的診斷，其它78%打嗝為次要診斷。



在這些打嗝患者中絕大多數患者為男性（91%），年齡超過50歲（範圍9個月至80歲），並且有共病症（78%）；打嗝的時間分布介於1天到30天，其中打嗝≤48小時和48小時到30天之間者，分別為48%和52%。Calsina等人針對慢性打嗝癌症患者的系統性回顧發現^[2]，在晚期癌症患者有1%至9%的人是持久性或頑固性打嗝。Porzio等人針對癌症末期患者的研究顯示3.9% (37/944)的住院病人及4.5% (6/134)的在家患者有嚴重的慢性打嗝^[4]。

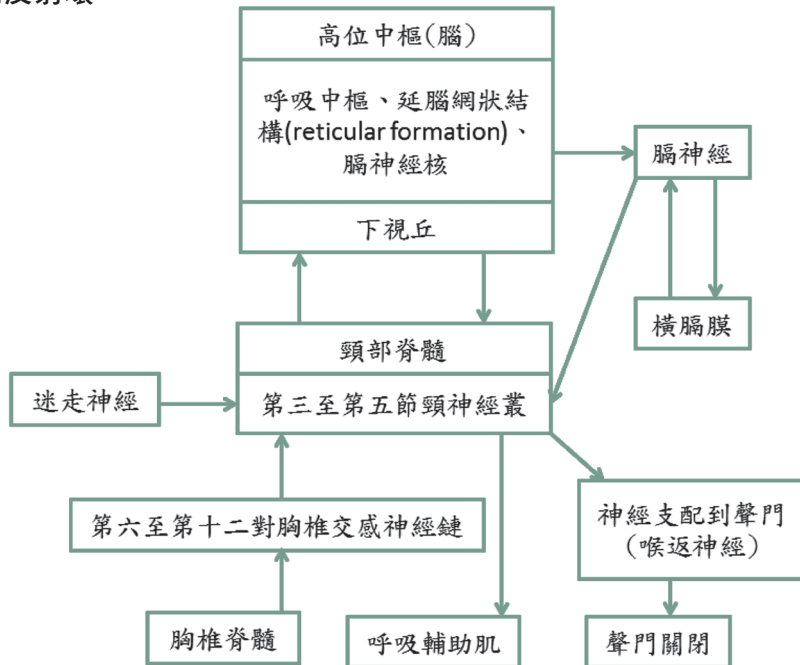
此外，Anthony等人認為打嗝發作似乎有一個晝夜的變化^[5]，短暫的打嗝發作以及持久性和頑固性打嗝往往在晚上更頻繁地發生。大多數打嗝是單側性，通常

涉及左側橫隔膜的收縮。打嗝的發作雖然可以發生在呼吸週期的任何時刻，但Marinella的病例中約80%牽涉到單側左側橫隔膜的收縮^[6]，並通常會遵循一個吸氣高峰而發作。打嗝與種族，地域或社會經濟地位無關。

打嗝的病生理機轉

引起打嗝的確切機轉尚不清楚。英國醫生，Dr. Shortt在1833年首次發現膈神經的刺激和打嗝之間有關聯性，直到1943年Dr. Bailey率先提出“打嗝反射環” (hiccup reflex arc) 的觀念，其中心思想在於“打嗝反射”存在頸椎段的“打嗝中樞”，可以管理輸入及輸出的訊息(圖一)。

圖一 打嗝反射環



資料來源：參考資料7



打嗝反射環的主要組成為：(1)傳入肢(afferent limbs)，包括迷走神經，膈神經（由頸脊C3-C5衍生），以及交感神經鏈（從胸脊T6-T12衍生）。膈神經(phrenic nerve)、迷走神經(vagus nerve)及交感神經鏈(sympathetic chain)；(2)打嗝中樞(hiccup center)，被認為是位於下視丘，延髓網狀結構，靠近呼吸中樞的腦幹、頸脊髓C3和C5之間所組成；(3)傳出肢(efferent limbs)，包括膈神經、聲門和肋間吸氣肌的輸出支、迷走神經的喉返神經支等(圖一)。打嗝反射環活化後，喉返神經刺激聲門閉合，造成"Hic"聲的產生。

癌症病患打嗝的原因

理論上，只要打嗝反射環的任一處受到影響都有機會引起打嗝。一般病患以腸胃道相關的問題最常見，Steger等人認為逆流性食道炎及橫膈膜疝氣常常是造成持久性打嗝的原因之一，而打嗝卻也會導致胃食道逆流，因為打嗝本身會抑制食道蠕動、減低食道下括約肌壓力及改變食道胃接合處的解剖構造^[8]。

除此之外，還有腎衰竭、內分泌失調以及使用類固醇（降低腦幹的突觸閾值，使打嗝更易激發）等情況。但就癌症病患來說，除了癌症本身會引起打嗝外，其它的共病症（如支持性治療藥物、感染、化療藥物、放射治療以及手術治療）都有可能造成持久性或頑固性打嗝(表一)。

評估

打嗝評估流程圖如圖二，對於持久性或是頑固性打嗝的發生^[2]，我們應該先評估病患是否有打嗝所引起的合併症，如缺水、體重減輕、失眠等而必須立即給予適當的治療，尤其是癌症病患。之後再著重於病史，包含用藥史(特別是corticosteroid, benzodiazepines 及 barbiturates)、手術史、呼吸道及腸胃道症狀、感染、酒精使用與否；理學檢查需特別針對結構上的問題，如頭頸部、胸腹部以及神經學檢查。

基本的實驗室檢查包含全血球計數及白血球分類、血糖、肌酸酐、電解質（鈉、鉀及鈣）、胸部X光等。而其它的侵入性檢查像是支氣管鏡或腰椎穿刺則需綜合病患的病情再來做決定。特別注意的是對於癌末病患，打嗝可能是由多重病因所造成的，而且多數原因為不可逆的，故我們需視病患的情況來安排適當的檢查，有時過度的侵入性檢查對病患其實是有害的。

處置與治療

對於癌末病患，打嗝通常由多種因素所造成的，且大多為不可逆的，治療則建議要提早介入，而臨床的決策可以由以下六大問題依序來解決^[9]：

1. 打嗝是否已經對病患造成困擾？



表一 癌症病患慢性打嗝的原因

腸胃道	胸腔	中樞神經系統
胃(胃癌、潰瘍、胃脹氣、胃食道逆流、橫膈膜疝氣) 胰(腫瘤、胰臟炎) 腸(腸阻塞) 腹膜(腹膿瘍、橫膈下膿瘍、腹部手術後)	創傷、肺炎、肺結核、肋膜炎、膿胸、氣喘、縱膈炎、縱膈腔腫瘤、心包膜炎、肺膿瘍、心肌梗塞、動脈瘤、食道癌、食道潰瘍、食道弛緩不能、橫膈膜疝氣、橫膈膜腫瘤、淋巴結腫大	顱內腫瘤、創傷、感染、癲癇、水腦症、多發性硬化症、缺血性疾病、膈神經或迷走神經的刺激、腦室腹腔引流術後
內分泌/感染	耳鼻喉	心理因素
腎衰竭、糖尿病、低血鈉、低血鉀、低血鈣、二氧化碳過低(如過度換氣)、高尿酸血症、酒精、帶狀疱疹、結核病、瘡疾、流感、傷寒	異物、甲狀腺腫、頸部腫瘤、咽炎、喉炎、動脈瘤、外耳道受刺激	壓力、人格障礙、厭食症、精神分裂症、轉化症、悲傷反應、詐病
支持性的治療藥物	化療藥物	其他
Corticosteroid (Dexamethasone, Methylprednisolone) Alpha-methylDopa Barbiturates Sulfonamide, Benzodiazepines (diazepam, Chlordiazepoxide) Heroin, Nicotine, Opioids Antibiotics (Macrolides, beta-lactams and fluoroquinolones) dopamine antagonist (Perphenazine, Perphenazine) Inhalational anesthesia)	Etoposide Cisplatinum Carboplatin Cyclophosphamide Docetaxel Gemcitabine Irinotecan Paclitaxel Vindesine Vinorelbine	手術期的其他原因包括全身麻醉、氣管插管、頸部延伸、胃腹脹滿、及內臟牽引。

資料來源：參考資料2, 8

打嗝可能是輕微和間歇性，並且可能會對簡單的物理治療有反應，但是更嚴重的打嗝會令人沮喪。打嗝初期，可用刺激喉頭的方式打斷打嗝反射環，如以棉棒按摩上顎喉頭、鼻胃管前端刺激咽喉部、吞乾麵包或碎冰、快速兩大杯水或吞食兩茶匙砂糖等；有些報告指出，每2小時用2ml生理食鹽水噴霧5分鐘的治療方式^[10]有效；其他方式包括憋氣或用塑膠袋罩住口鼻呼吸，可以增加二氧化碳濃度而達到中樞抑制的作用。

2. 是否有感染的跡象？

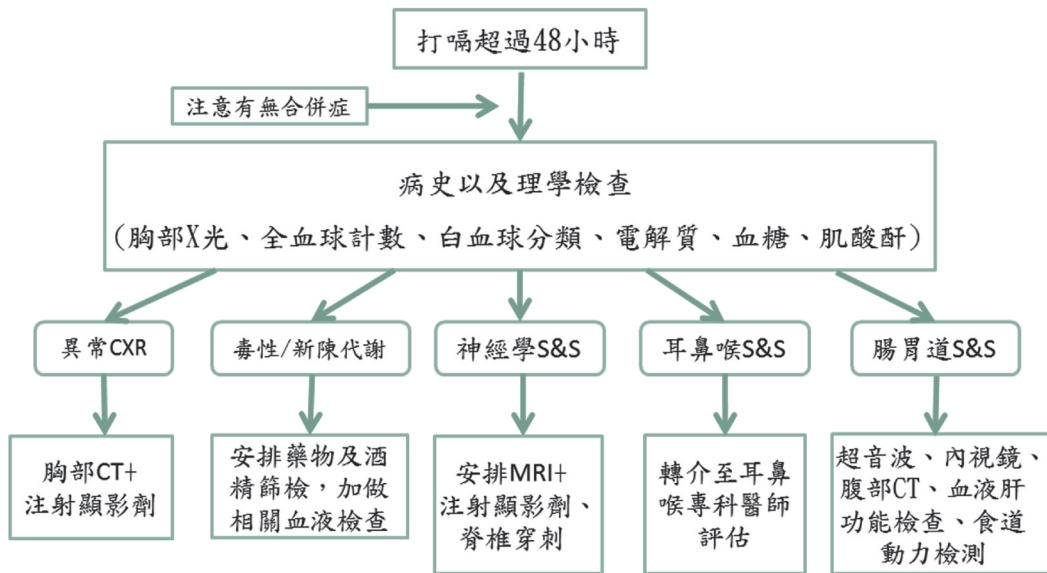
評估是否有胸部、尿液、或口腔食道黏膜的感染，如念珠菌、帶狀疱疹病毒、簡單型疱疹病毒、巨大細胞病毒感染，並給予適合的抗生素及抗病毒藥物治療。

3. 是否由藥物引起？

若打嗝是在使用藥物後產生的，應停止使用此藥物；若有使用corticosteroids, dopamine antagonists, benzodiazepines等同時具有產生打嗝及抑



圖二 打嗝評估流程圖



參考資料2

制打嗝作用的藥物時，則建議應先減低使用劑量，而非停止使用。

4. 是否有生化方面的異常？

因腎衰竭所引起的電解質異常，常為不可逆的，除非進行洗腎。低血鈣可使用calcium gluconate治療，而嚴重低血鈉所導致的打嗝，往往需要進一步地評估，若原因是抗利尿激素不當分泌，則可使用demeclocyclin。

5. 是否因腫瘤週邊組織水腫壓迫所導致？

Smith等人指出^[11]，持久性打嗝多數的原因是(1)胃脹氣進而刺激迷走神經，或是(2)腫瘤壓迫進而直接刺激迷走神經或膈神經所導致。組織水腫會壓迫周邊組織的結構，可給予Dexamethasone緩解水腫及壓力，開始以低劑量8mg一天一次口

服或皮下注射，高劑量則適用於急性水腫緩解及低劑量無效時。

6. 是否持續的打嗝？

若懷疑是腸胃脹氣所致，可以考慮試著給予兩天消泡劑，如Simethicone口服一天四次每次一顆；隨著越來越困擾的打嗝，應使用Simethicone配合促進腸蠕動藥物並用，如Domperidone或Metoclopramide。Cersosimo等人指出^[12]，Metoclopramide口服有較少的副作用。

文獻顯示，相關研究結果多數來自於個案報告或是偏差高的隨機對照試驗，至目前為止，尚無足夠的證據支持任何藥物和非藥物治療可作為治療持久或頑固性打嗝的指引。一篇2013年Cochrane library



的研究，針對成人持久性或是頑固性打嗝的治療方法所做的系統性回顧，搜尋隨機對照試驗或對照臨床試驗而得到的305篇結果中，只有4篇符合篩選標準，此4篇都是研究不同類型的針灸對於持久和頑固性打嗝的治療效果^[13]，而沒有一篇是用藥物來治療打嗝的研究。而一篇2015年的系統性回顧指出^[8]，若有找出打嗝的成因，則治療它；若無法找到確實原因，則使用胃食道逆流的經驗性治療，於某些患者可緩解打嗝。

針對癌症病患持久性及頑固性打嗝的治療方式分成以下三種：

- (一)手術治療：僅有5篇的癌症個案報告是透過手術方式達到治療效果，且皆是切除癌症病灶處。但多數因癌症所導致的打嗝並不能憑藉著手術達到完全根除，故非藥物以及藥物療法應先考慮使用。
- (二)非藥物治療：目前沒有系統性回顧或臨床試驗顯示非藥物治療的有效性，但仍可以歸納出幾種具有生理學意義上的方式(如表二)。但要注意

意，若使用於癌症病患身上，需考量到病患的情況而斟酌使用，如血小板低下時吞硬麵包或用力拉扯舌頭皆不適當。

(三)藥物治療：

因為多數癌症病患的打嗝成因是胃脹氣，故嘗試非藥物治療之後，可給予第一線的藥物治療方式是metoclopramide加上simethicone^[14]，以下為第一線及第二線治療的藥物(表三)。

總結

持久性及頑固性打嗝在安寧療護的領域上是個可能會遇到的問題，對於癌末病人來說是相當受苦的，除嚴重影響生活品質外，甚至會引起合併症而進入惡性循環當中。基本上，病因需要重新評估，但多數為不可逆的。對於癌末病患來說大部份造成打嗝的原因還是胃脹氣，故可先嘗試非藥物治療方式，若失敗，可考慮進行藥物治療。藥物治療依證據等級分二線，但也需注意可能會發生的副作用。

表二 非藥物治療

輸入神經的刺激(如迷走神經及膈神經)	冰水漱口、吞砂糖或硬麵包、用棉花棒刺激咽喉部、用力拉扯舌頭、咬檸檬、壓迫眼球、壓鼻樑、壓上唇、打噴嚏
吸氣中樞的刺激	憋氣、持續用力閉氣-伐氏操作 (Valsalva maneuver)、罩上塑膠袋呼吸，受到驚嚇(fright)而倒抽一口氣(gasp)、咳嗽、身體往前傾壓迫胸廓

資料來源：參考資料6



表三 打嗝治療藥物

藥名	劑量	解說
第一線治療藥物		
Metoclopramide	10 mg IV(超過2分鐘)或IM,可每四小時給予一次,維持劑量: 10-20mg PO一天四次	加速胃排空且具有Antidopaminergic作用
Simethicone	一天四次,飯後30分加睡前	消脹氣
Baclofen	5mg口服一天三次 可每三天增加10mg劑量,最大每日劑量為75mg	當Metoclopramide或Simethicone藥物治療失敗時的選擇
Haloperidol	2-5mg IM,維持劑量: 1-2mg PO一天三次	產生低血壓的副作用較低,適用於老年人
Chlorpromazine	25-50mg IM,維持劑量: 25-50mg PO一天三次	易產生姿勢性低血壓,80%可永久治癒
第二線治療藥物(於小型研究認為有效的藥物)		
Phenytoin	200mg IV緩慢注射(<50mg/min) 維持劑量: 每日300mg	因中樞神經異常所產生的打嗝有效,需注意有無心速過慢、低血壓及心臟傳導異常。
Carbamazepine	200mg PO一天三次	因多發性硬化症所產生的打嗝有效
Valproic acid	起始為15 mg/kg/day,可每二週往上增加250mg直至打嗝停止或副作用出現	可能與PT及PTT延長有關
Methylphenidate	10-20mg IV	在癌症病患的使用,可同時治療opioid引起的嗜睡並加強opioid的止痛效果 ^[13]
Amitriptyline	10mg PO 一天三次	
Lidocaine	初始劑量>Loading dose)為1mg/kg IV,而後為2mg/min	當所有的藥物治療皆失敗時,可考慮使用的治療藥物
Nifedipine	10-20mg PO 一天三次	血管擴張作用具抑制打嗝作用 ^[15]
Gabapentin	300mg-600mg PO 每八小時一次 ^[9]	不經肝代謝的特性將更適用於癌末病患 ^[6]
Midazolam	15-120mg/每日連續皮下注射 ^[9]	類似baclofen直接經中樞抑制橫紋肌,以達肌肉鬆弛的效果 ^[16]
Amantadine	100mg PO 每日	早期以抗病毒藥物上市,而後發現可改善巴金森氏症的症狀 ^[7]

(IM:肌肉注射、IV:靜脈注射、PO:口服)

資料來源:參考資料14



參考資料

1. Brouillette RT, Thatch BT, Abu-Osba YK, Hiccups in infants: Characteristics and effects on ventilation. *J Pediatr* 1980;96:219–25.
2. Calsina-Berna A, García-Gómez G, González-Barboteo J, Porta-Sales J: Treatment of chronic hiccups in cancer patients: a systematic review. *J Palliat Med*. 2012;15:1142-50.
3. Cymet TC: Retrospective analysis of hiccups in patients at a community hospital from 1995-2000. *J Natl Med Assoc*. 2002; 94: 480-3.
4. Porzio G, Aielli F, Verna L, Aloisi P, Galletti B, Ficorella C: Gabapentin in the treatment of hiccups in patients with advanced cancer: A 5-year experience. *Clin Neuropharmacol* 2010;33:179–80.
5. Anthony TR, Anthony SL, Anthony DJ: On temporal structure of human hiccups: Ethology and chronobiology. *Int J Chronobio* 1978;5:477-92.
6. Marinella MA: Diagnosis and management of hiccups in the patient with advanced cancer. *J Support Oncol* 2009;7: 122–7.
7. Wilcox SK, Garry A, Johnson MJ: Novel use of amantadine: To treat hiccups. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:460–5.
8. Steger M, Schneemann M, Fox M: Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1037-50.
9. Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, Fallon M, Kaasa S, Portenoy RK: *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 4th ed. United Kingdom: Oxford University Press UK, 2011:825-8.
10. De Ruyscher D, Spaas P, Specieuer P: Treatment of intractable hiccup in a terminal cancer patient with nebulized saline. *Palliat Med* 1996; 10:166–7.
11. Smith HS, Busracamwongs A: Management of hiccups in the palliative care population. *Am J Hosp Palliat Care* 2003;20:149-54.
12. Cersosimo RJ, Brophy MT: Hiccups with high dose dexamethasone administration: A case report. *Cancer* 1998;82:412–4.
13. Moretto EN, Wee B, Wiffen PJ, Murchison AG. Interventions for treating persistent and intractable hiccups in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1:CD008768.
14. Waller A, Caroline NL : *Handbook of Palliative Care in Cancer*. 2nd ed. America: Butterworth-Heinemann, 2000: 161-8
15. Hernández J, Fernández-Miera MF, Sampedro I, Sanroma P: Nifedipine treatment for intractable hiccups. *Am J Med* 1999;106:600.
16. Wilcox A: Midazolam for intractable hiccup. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:59-61.